

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ABORDAJE FARMACOLÓGICO COMO INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA EN
LA POBLACIÓN ADULTA CON TARTAMUDEZ PERSISTENTE DEL
DESARROLLO

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Especialidades Médicas para optar por el grado y título de Especialista en
Psiquiatría

ALBERTO ACUÑA MARBAN

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2022

Dedicatoria

Este trabajo de investigación está dedicado a todas las personas que padecen de tartamudez, a sus familias, investigadores y en general a todos los interesados en este trastorno.

Agradecimientos

Agradezco al Posgrado en Psiquiatría por darme la oportunidad para graduarme como médico psiquiatra.

A la doctora Myleen Madrigal Solano por su apoyo incondicional en todo momento.

A la doctora Patricia María Hernández Cubillo por toda su ayuda, enseñanzas y cariño.

A mi esposa Mónica Quiroga Casafranca y nuestros dos hijos por ser mi soporte en todo momento.

Por último, a mis padres y amigos.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en Psiquiatría.



Esp. Myleen Madrigal Solano

Profesora Guía



Esp. Patricia María Hernández Cubillo

Lectora



Esp. Walter Antonio Sanabria Quirós

Coordinador del Programa de Posgrado en Psiquiatría



Alberto Acuña Marbán

Sustentante

Tabla de Contenido

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos	iii
Resumen.....	ix
Abstract	x
Lista de tablas	xi
Lista de figuras.....	xii
Lista de abreviaturas	xiii
Introducción	1
Acercamiento a la problemática	3
Antecedentes.....	3
Planteamiento, delimitación y formulación del problema de investigación	6
<i>Planteamiento del problema</i>	6
<i>Delimitación del problema</i>	9
<i>Formulación del problema</i>	9
Objetivos General y Específicos.....	9
<i>Objetivo general</i>	9
<i>Objetivos específicos</i>	9
Justificación	10
Limitaciones de la investigación.....	13
Marco Teórico.....	14
Antecedentes históricos	14
Definición	16

Criterios diagnósticos de la CIE-10	16
Criterios diagnósticos del DSM-5.....	17
Clasificación	18
<i>Según su origen</i>	18
<i>Según patrón de habla</i>	19
<i>Según grado de severidad</i>	19
Epidemiología	19
Comorbilidad	21
Factores de riesgo	25
<i>Edad de inicio</i>	25
<i>Tiempo de evolución desde la aparición</i>	25
<i>El género masculino</i>	26
<i>Historia familiar en la tartamudez persistente del desarrollo</i>	26
<i>Los trastornos del habla y el lenguaje concomitantes</i>	27
<i>Velocidad del habla</i>	27
Pronóstico	28
Etiología.....	32
Hipótesis dopaminérgica de la tartamudez	34
<i>Dopamina</i>	34
<i>Funciones de la dopamina</i>	34
<i>Dopamina en la tartamudez</i>	35
<i>Los astrocitos y dopamina en la tartamudez</i>	35
<i>Receptores de la dopamina</i>	36
<i>Fenómeno de la remisión espontánea en la tartamudez</i>	38
La variabilidad situacional de la tartamudez	40

Núcleos o ganglios de la base	41
<i>Neurotransmisores implicados en la fisiología de los ganglios basales</i>	45
<i>Circuito cortico-ganglios basales-tálamo cortical en la tartamudez</i>	47
<i>Otras estructuras involucradas</i>	49
Genética	50
Estudios en gemelos y adopción	52
Genes relacionados a la tartamudez persistente del desarrollo	55
<i>Estudios de ligamiento o asociación</i>	55
<i>Estudios de identificación génica</i>	56
Retos actuales y perspectivas futuras.....	58
Epigenética.....	59
Tratamiento	60
<i>Terapia del lenguaje</i>	61
<i>Terapia Psicológica</i>	63
<i>Dispositivos electrónicos</i>	64
Marco metodológico	65
Diseño del estudio.....	65
Estrategia de búsqueda.....	65
Criterios de selección.....	66
<i>Criterios de inclusión</i>	66
<i>Criterios de exclusión</i>	66
Análisis de la información	67
Resultados	68
Presentación de los resultados	70
Discusión de resultados	85

Antipsicóticos	88
<i>Haloperidol</i>	88
<i>Pimozida</i>	89
<i>Olanzapina</i>	89
<i>Risperidona</i>	91
<i>Asenapina</i>	92
<i>Aripiprazol</i>	92
<i>Lurasidona</i>	94
<i>Ecopipam</i>	94
Inhibidores del transportador vesicular de la monoamina 2	95
<i>Deutetrabenazina</i>	95
Estimulantes del sistema nervioso central	96
<i>Metilfenidato</i>	96
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos	98
<i>Paroxetina</i>	98
<i>Fluoxetina</i>	100
<i>Citalopram</i>	101
<i>Clomipramina y desipramina</i>	101
Agonistas de receptores GABA	102
<i>Pagoclona</i>	102
<i>Baclofeno</i>	103
Conclusiones	105
Recomendaciones	108
Referencias bibliográficas	109

Resumen

En el presente trabajo se llevó a cabo una investigación de tipo descriptivo, documental, basada en la revisión bibliográfica del abordaje farmacológico de la tartamudez persistente del desarrollo, donde se analizaron 26 artículos científicos sobre medicamentos empleados en adultos con dicha condición.

Concluyendo que no existe evidencia suficiente hasta la fecha que justifique el uso de algún tratamiento farmacológico específico para la tartamudez. Si bien la olanzapina, risperidona y haloperidol demostraron una mejoría clínicamente significativa se necesitan una mayor cantidad de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo para poder confirmar estos resultados, los estudios que involucran el uso de medicamentos aún son escasos y esto dificulta el avance de la investigación en cuanto a eficacia, efectividad y efectos secundarios.

Palabras clave: adultos, farmacoterapia, medicamentos, tartamudez, tratamiento.

Abstract

In the present work, a descriptive, documentary research was carried out, based on the bibliographic review of the pharmacological approach to persistent developmental stuttering, where 26 scientific articles on medications used in adults with this condition were analyzed.

The conclusion was that there is not enough evidence to date to justify the use of any specific pharmacological treatment for stuttering. Although olanzapine, risperidone and haloperidol demonstrated a clinically significant improvement, more randomized double-blind placebo-controlled clinical trials are needed to confirm these results, studies involving the use of medications are still scarce and this hinders the progress of research in terms of efficacy, effectiveness and side effects.

Key words: adults, medications, pharmacotherapy, stuttering, treatment.

Lista de tablas

Tabla 1: Resumen de comorbilidades más frecuentes en la tartamudez.....	24
Tabla 2: Selección de artículos	69
Tabla 3: Resumen de los artículos seleccionados	70

Lista de figuras

Figura 1: Factores de Riesgo Asociados a la Tartamudez	28
Figura 2: Estructura de los Ganglios Basales	45
Figura 3: Funcionamiento de los Ganglios Basales.....	47
Figura 4: Circuito de la Tartamudez	49
Figura 5: Diagrama de flujo de los artículos encontrados y seleccionados	68
Figura 6: Artículos seleccionados según país	69

Lista de abreviaturas

- AAF: Retroalimentación auditiva alterada
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- AMS: Área motora suplementaria
- CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades
- COMT: Catecol- o -metiltransferasa
- DA: Dopamina
- DAF: Retroalimentación auditiva retardada
- DAT: Transportador de dopamina
- DIVA: Direcciones en las velocidades de los articuladores
- DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
- DTI: Tensor de difusión
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos
- 6-FDOPA: 6-Fluorodopa
- fMRI: Resonancia magnética funcional
- GABA: Ácido gamma aminobutírico
- 5HT2: Receptor de serotonina 2
- ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina
- MAO: Monoamina oxidasa
- MEG: Magnetoencefalografía
- MeSH: *Medical Subject Headings*
- MPH: Metilfenidato
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- SNC: Sistema Nervioso Central

SNC: Sustancia negra pars compacta

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

TDAH: Trastorno déficit atencional con hiperactividad

TH: Enzima tirosina hidroxilasa

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo

VBM: Morfología basada en Voxel

VMAT-2: Transportador vesicular de monoamina 2

VTA: Área tegmental ventral

Introducción

La comunicación verbal, facilitada por la producción del habla sin esfuerzo y con fluidez, es una de las características más importantes que definen al ser humano (Chang et al., 2019).

Para la elaboración del habla se requiere la coordinación de cientos de músculos de la cabeza, cara, cuello y el abdomen en una escala de tiempo de milisegundos y de forma sincronizada, además es necesario contar con las aportaciones de múltiples regiones cerebrales corticales y subcorticales, así como con interacciones muy coordinadas entre redes neuronales a gran escala (Chang et al., 2019).

Es así, como mientras que la mayoría de los hablantes dan por sentado este complejo proceso, las personas que tartamudean son muy conscientes de cómo este mecanismo puede fallar y provocar interrupciones en el habla (Chang et al., 2019).

Aunque existen varios tipos de tartamudez, el presente trabajo está dedicado exclusivamente a la tartamudez persistente del desarrollo, la cual es la más frecuente y representa más del 80% de los casos de tartamudez en la población general (Prasse & Kikano, 2008) .

Al mismo tiempo, esta se clasifica como un trastorno neuropsiquiátrico, y en las últimas dos décadas se ha aprendido mucho sobre algunas de las diferencias fisiológicas subyacentes en el cerebro de las personas que tartamudean, además ciertas investigaciones han indicado que la tartamudez puede estar relacionada con una anomalía en la función de la dopamina a nivel del sistema nervioso central (Maguire et al., 2020).

La misma es también conocida como trastorno de fluidez en la infancia, tartamudeo, disfemia, espasmofemia o disfluencia del habla y puede llegar a tener un gran impacto negativo en la calidad de vida del individuo (Maguire et al., 2019).

Aunque durante siglos, las personas que tartamudean han temido a ser juzgadas por su condición, ya que a menudo se malinterpreta como un problema psicológico causado por una mala crianza o un trauma emocional, esto está cambiando en los últimos años.

Si bien es cierto, la terapia del lenguaje sigue siendo el método de tratamiento de primera línea, las personas adultas con una tartamudez moderada o grave, tendrán mínimos o ningún resultado positivo con este abordaje, además si hubiera alguna mejora con este

tipo de terapia, la misma se asoció con alta tasa de recaídas y muy baja respuesta a largo plazo (Kaminski et al., 2018) y (Ashurst & Wasson, 2011).

Es así como el 1% de la población mundial adulta que corresponde a más de 70 millones de personas ameritan de abordajes o tratamientos más efectivos y que proporcionen mejores resultados a mediano y largo plazo, esto con el fin de poder evitar o reducir la baja calidad de vida, dificultad en búsqueda de trabajo, logros educativos y personales que este trastorno podría desencadenar (Beilby, 2014).

Por otro lado, cabe mencionar que en los últimos años se ha aprendido mucho sobre la neurofisiología y neurobiología de la tartamudez, además se han demostrado hallazgos sobre las diferencias en la estructura y función de ciertas áreas cerebrales implicadas en el trastorno y dado a esto, se ha comprobado que la tartamudez podría mejorar con algunos tratamientos farmacológicos (Maguire et al., 2019).

La manipulación de la dopamina parece ser un objetivo viable para la farmacoterapia de la tartamudez, ya que esta puede desempeñar un papel central en la etiología, es así, como diversos estudios han sugerido que la tartamudez puede estar asociada a niveles elevados de dopamina fundamentalmente en ciertas áreas de los núcleos basales (Maguire et al., 2019).

Si bien es cierto, no existen tratamientos farmacológicos aprobados exclusivamente para la tartamudez, si se han realizado estudios con medicamentos aprobados para otras indicaciones, incluyendo diversas clases de fármacos como los antipsicóticos típicos y atípicos, estimulantes, antidepresivos, sedantes o tranquilizantes y muchos otros, cabe señalar que algunos de los cuales han presentado efectos beneficios y detectables en la reducción de la tartamudez (Kaminski et al., 2018; Maguire et al., 2019).

Al mismo tiempo, los psiquiatras son los médicos mejor preparados para prescribir este tipo de medicamentos y aunque no todas las personas tratadas pueden mostrar una respuesta beneficiosa, siguen aumentando las pruebas de que estos tratamientos pueden ser una opción viable para quienes sufren de tartamudez (Maguire et al., 2019).

Es a consecuencia de lo expuesto anteriormente que se decide realizar este trabajo de investigación, el cual tiene como objetivo general analizar los diferentes abordajes farmacológicos empleados hasta el día de hoy a nivel internacional en la tartamudez persistente del desarrollo en el adulto, además de enunciar, determinar, comparar y

describir los principales medicamentos, así como como sus posibles efectos adversos en esta población.

Por último, se llevó a cabo una investigación de tipo descriptivo, documental, basada en una exhaustiva revisión bibliográfica del abordaje farmacológico en la tartamudez persistente del desarrollo, donde se evaluaron 26 artículos científicos sobre medicamentos empleados en adultos con dicha condición.

Acercamiento a la problemática

Antecedentes

Pocos trastornos psiquiátricos han desembocado en una gran cantidad y variedad de tratamientos como la tartamudez persistente del desarrollo. (National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, 2022; Fundación Española de la Tartamudez, 2022).

En general, estos tratamientos reflejaron las teorías imperantes en cada época y con base en la diversidad de hipótesis se utilizaron un gran número de terapias no farmacológicas, así como agentes farmacológicos, los cuales eran seleccionados casi por serendipia o casualidad y eran utilizados con el afán de corregir, modificar o compensar la posible causa responsable que imperaba en ese momento (Fundación Española de la Tartamudez, 2022).

Con el transcurrir del tiempo y como resultado de la limitada eficacia de los tratamientos no farmacológicos en el manejo de este trastorno, se recurrió a los agentes farmacológicos para intentar paliar la severidad de la tartamudez, los cuales han tenido resultados diversos (Boyd, Dworzynski, & Howell, 2011; Maguire et al., 2020).

De esta manera, las primeras investigaciones descritas con medicamentos para tratar la tartamudez en la edad adulta datan de inicios de 1940; donde se utilizaron fármacos que tenían como efecto predominante la sedación, sin embargo, no se dispone de información clara sobre los resultados de los mismos, aunque varios investigadores en su momento sugirieron que algunos de ellos pudieron tener cierta eficacia (Brady, 1991).

Estudios posteriores sobre diferentes fármacos que intentaron demostrar alguna utilidad en el tratamiento de la tartamudez, evidenciaron una carencia de rigor científico, así como métodos poco fiables en el momento de medir alguna mejora. Dentro de los fármacos que se investigaron de esta manera sobresalieron el uso de estimulantes como las

anfetaminas y metanfetaminas, fármacos ansiolíticos como el meprobamato, sedantes como bromuros, fenobarbital, agentes simpaticolíticos como la reserpina, antihistamínicos como la hidroxicina y uso de la vitamina B1 o tiamina, sin embargo, aun así en ninguno de ellos se confirmó que fuera más efectivo que el placebo. (Burr & Mullendore, 1960; Froeschels, 1961; Brady, 1991; Brady & Rynn, 1994).

Más adelante, se estudiaron otros agentes farmacológicos como la carbamazepina, fenobarbital, las benzodiazepinas clordiazepoxido y diazepam, así como la clonidina y sus resultados también no fueron mejores que el placebo, resultandos ineficaces (Brady, 1991; Harvey et al., 1992; Brady & Rynn, 1994; Althaus et al., 1995; Bothe et al., 2006).

Posteriormente, una nueva clase de fármacos fueron introducidos en el mercado a inicios de 1950, los cuales son conocidos como antipsicóticos típicos, al poco tiempo de su aparición se comenzó a investigar sobre los mismos en la tartamudez, se efectuaron estudios con trifluoperazina y tioridazina donde se afirmó que tenían más efectividad que el placebo en cuanto a la reducción de la tartamudez (Brady, 1991; Brady & Rynn, 1994).

Ya en los años 70 e inicios de los 80, se realizaron varias investigaciones con el neuroléptico haloperidol, donde se demostró efectos positivos en muchos pacientes, estos estudios indicaron mejoras significativas en relación a grupos controles y placebo, sin embargo a pesar de que se confirmó ser un medicamento efectivo en la disminución de la tartamudez, los investigadores no recomendaron su uso debido a posibles efectos secundarios; no obstante estos estudios guiaron a la posibilidad de plantear la hipótesis que los medicamentos que disminuían la actividad de la dopamina en el cerebro podrían ser efectivos en disminuir la severidad de la tartamudez (Swift & Arellano, 1975; Rosenberg et al., 1976; Murray et al., 1977; Andrews & Dozsa, 1977; Burns et al., 1978; Prins et al., 1980; Brady, 1991; Brady & Rynn, 1994; Maguire et al., 2004; Maguire et al., 2012; Charoensook & Maguire, 2017).

Posteriormente, otros investigadores interesados en el tema, realizaron algunos estudios con medicamentos que presentaban diferentes mecanismos de acción, entre los cuales se encontraban el verapamilo, betanecol, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina, beta bloqueadores como el propanolol, betaxolol y oxprenolol y la toxina botulínica, cabe decir que en estos trabajos se confirmó que algunos de los fármacos usados presentaron beneficios aunque muy escasos en la reducción de la severidad de la

tartamudez, pero con la ventaja de que la mayoría de los mismos no presentó efectos secundarios llamativos (Hays, 1987; Kampman & Brady, 1993; Ingham, 1993; Brin et al., 1994; Brady & Rynn, 1994; Brady et al., 1989).

En épocas más recientes y con la introducción de una nueva generación de antagonistas de la dopamina llamados antipsicóticos atípicos, los cuales desde hace algo más de dos décadas se introdujeron al mercado y presentaron un mejor perfil de efectos secundarios en comparación al haloperidol, el cual como se indicó anteriormente, si demostró eficacia en disminuir la severidad de la tartamudez. Varios investigadores se interesaron en el uso de estos medicamentos y decidieron realizar estudios con diseños metodológicos adecuados con la risperidona y olanzapina, los cuales revelaron resultados muy prometedores en cuanto a la disminución de la severidad de la tartamudez (Lavid et al., 1999; Maguire et al., 1999; Maguire et al., 2000; Maguire et al., 2004; Ranjan et al., 2006; Maguire et al., 2012; Maguire et al., 2020).

A continuación, ya en la última década se investigaron otros antipsicóticos de aún más reciente aparición en el mercado, donde se evidenció resultados favorables, principalmente con aripiprazol, asenapina y lurasidona. Así mismo, se probaron otros fármacos como paroxetina, pagoclone, metilfenidato y baclofeno, los cuales tienen un efecto indirecto sobre las vías dopaminérgicas afectadas en la tartamudez (Busan et al., 2009; Maguire et al., 2010; Maguire et al., 2012; Rabaeyns et al., 2015; Charoensook & Maguire, 2017; Beraha et al., 2017; Maguire et al., 2020).

En años más recientes, ha surgido el interés por otra categoría de nuevos medicamentos, los llamados inhibidores del transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT-2). La valbenazina y la deutetrabenazina, las cuales disminuyen la síntesis de dopamina mediante la inhibición de la VMAT-2, una proteína transportadora que empaqueta la dopamina en las vesículas sinápticas para su liberación en el sistema nervioso central, estos inhibidores de la VMAT-2 alteran la transmisión de la dopamina en un mecanismo de acción único que podría ofrecer una vía de tratamiento prometedora en la tartamudez (Maguire et al., 2020).

Finalmente cabe resaltar que las investigaciones actuales en cuanto a las intervenciones farmacológicas de la tartamudez persistente del desarrollo están basadas principalmente en alteraciones neurológicas que involucran la disfunción dopaminérgica

en los núcleos basales, así como las conexiones de estos con otras áreas importantes del lenguaje y según varios expertos en el tema, estas anomalías son especialmente significativas al momento de considerar nuevas estrategias farmacológicas para tratar este trastorno (Charoensook & Maguire, 2017; Maguire et al., 2020).

Planteamiento, delimitación y formulación del problema de investigación

Planteamiento del problema

La tartamudez ha sido pobremente entendida a lo largo del tiempo, aún hoy en muchas partes del mundo se considera un trastorno netamente psicológico o emocional, por lo que un gran número de personas afectadas frecuentemente se ven atraídas por tratamientos basados en esas premisas (Ingham et al., 2017).

Alrededor del 5% de los niños pasan por un periodo de tartamudez que dura aproximadamente 6 meses, esta misma resuelve sin ningún tipo de terapia o abordaje en alrededor del 80% de los afectados antes de llegar a la adolescencia, por lo que a partir de este periodo del desarrollo las posibilidades de remisión espontánea son casi nulas, perpetuándose para la edad adulta (Finn e al., 2005; Howell et al., 2008; Yairi & Ambrose, 2013; Neumann et al., 2019).

A través del tiempo se han intentado diversos abordajes e intervenciones donde se utilizaron multitud de técnicas tanto de terapia del lenguaje, psicoterapia, así como de dispositivos electrónicos en el tratamiento de la tartamudez, sin embargo, la evidencia de estos estudios es de muy baja fiabilidad en cuanto a su eficacia y efectividad (Lincoln & Onslow, 2006; Cuerva et al., 2007; Fernández et al., 2016; Humeniuk & Tarkowski, 2017; Brignell et al., 2020), además Kully & Langevin (2005) y Brignell et al., (2020) indicaron que esta es una situación curiosa debido a que en la actualidad conservan su vigencia y popularidad, aún con la escasa evidencia de efectividad que se tiene sobre los mismos.

Si bien es cierto, no se dispone de un consenso sobre cuál es el tratamiento más efectivo para la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta, el manejo de primera línea que se indica con más frecuencia por los profesionales de salud es la terapia del lenguaje a menudo unida a terapia cognitivo conductual (Ashrst & Wasson, 2011; Cohen, 2014; Brignell et al., 2020).

De hecho, para muchos pacientes menores de edad y portadores de una tartamudez leve, la terapia del lenguaje puede reducir los síntomas de la tartamudez al inicio, sin

embargo, en muchas ocasiones esta reducción o mejoría no se mantiene cuando la persona vuelve a su entorno habitual o bien su efecto positivo se desvanece con el transcurrir del tiempo (Finn, 2003; Block & Carey, 2015; Cooke & Millard, 2018).

Por otro lado, en los pacientes con tartamudez grave o mayores de 18 años, los estudios en estas terapias no han producido resultados robustos y los beneficios terapéuticos se han reportado como limitados y temporales en el mejor de los casos (Ashrst & Wasson, 2011; Maguire et al., 2012; Connery et al., 2021).

Tal y como afirmaron Cuerva, Marquez, & González (2007) y Humeniuk & Tarkowski (2017), hasta el momento no se ha demostrado con rotundidad y a largo plazo la efectividad de ninguna de las posibles intervenciones que existen para tratar la tartamudez, además estos autores fueron enfáticos en concluir que persiste una necesidad importante de nuevas investigaciones sobre la efectividad de diversos abordajes.

Aunque el abordaje recomendado para el manejo de la tartamudez persistente del desarrollo en el adulto sigue siendo la terapia del lenguaje con sus diferentes técnicas y variantes, los beneficios generalmente resultan limitados y temporales (Menzies et al., 2009; Maguire et al., 2012; Maguire et al., 2020) y según Kalinowski & Saltuklaroglu (2004) esto refuerza la noción que este trastorno es altamente resistente y refractario a estas intervenciones no farmacológicas.

Además, los estudios de dispositivos electrónicos de fluidez utilizados desde hace más de 50 años en el tratamiento de la tartamudez han presentado resultados mixtos y en algunos casos ninguna mejoría clínica (Kurian, Babu, Joseph, & Krishnan, 2017).

Cabe señalar también que (Ingham, Ingham, Euler, & Neumann, 2017) confirmaron que estos tratamientos no farmacológicos para las personas adultas con tartamudez generalmente no producen mejoras sostenibles o sustanciales en la fluidez o reducciones palpables en la severidad.

Por su parte Bernstein (2010) y Blomgren (2013) advirtieron que la terapia cognitiva conductual per se en adultos, no demostró mejorar la fluidez de las personas afectadas. Además, llama poderosamente la atención que las investigaciones sobre la eficacia de las distintas terapias para la tartamudez persistente del desarrollo rara vez se realizan y constituyen menos del 5 % de todos los estudios publicados sobre el tema (Humeniuk & Tarkowski, 2016). Así mismo, Baxter et al. (2016) aseveraron que la

mayoría de evidencia de la efectividad de los tratamientos no farmacológicos tanto en niños como en adultos provenían de estudios con alto riesgo de sesgo.

Por consiguiente, Blomgren (2010) y Maguire et al. (2020) sugirieron que debido a la pobre efectividad que demostraron las diferentes terapias no farmacológicas a largo plazo, la mejor forma de tratar la tartamudez debería ser a través de un abordaje multidisciplinario, el cual podría dar mejores resultados.

Dentro de esta perspectiva y como consecuencia a que este trastorno es muy complejo, donde las terapias que tradicionalmente se recomiendan en muchas ocasiones no mejoran los síntomas de la tartamudez en la edad adulta, se debe seguir indagando en otras intervenciones que podrían tener algún beneficio a largo plazo, siempre y cuando estas estén fundamentadas en los nuevos aportes que desde la investigación vayan surgiendo y así poder proporcionar tratamientos más eficaces y efectivos (Busto, 2007; Humeniuk & Tarkowski, 2016; Brignell et al., 2020).

Por su parte, Oiao et al. (2017) y Maguire et al. (2020) indicaron que las investigaciones actuales han tenido grandes avances en descifrar mecanismos etiopatológicos que subyacen en la tartamudez, así como hallazgos neurofisiológicos y neuroanatómicos que evidenciaron alteraciones cerebrales.

Cada día se dispone de más cantidad de estudios de función y estructura cerebral donde se señala que la tartamudez persistente del desarrollo está relacionada con variaciones y anomalías en diversas áreas cerebrales asociadas con el lenguaje, específicamente en zonas donde se da la formulación y expresión del habla y que según Maguire et al. (2020), Boyd et al. (2011), Charoensook & Maguire (2017) y The Stuttering Foundation (2022) estas alteraciones podrían ser compensadas o estabilizadas a través de ciertos fármacos resultando en una mejoría de la misma.

Además, y de acuerdo a The Stuttering Foundation (2022) los tratamientos farmacológicos generalmente se enfocan en cambiar la función cerebral, por lo que podrían modificar algunas redes cerebrales que se han identificado como probables causales de la tartamudez y así obtener una reducción sintomática de la misma.

Si bien es cierto, el tratamiento efectivo para tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta sigue siendo un reto para los investigadores y clínicos, gracias a los avances de las neurociencias se piensa que pueden haber medicamentos que actúen

específicamente en las redes neuronales identificadas como probables causantes del trastorno, con la consiguiente mejoría sintomática y consecuente beneficio para los afectados (Maguire et al., 2020; Ingham et al., 2017; Bothe et al., 2006).

Delimitación del problema

La presente investigación se realiza exclusivamente sobre la base de bibliografía científica que incluya el uso de fármacos en la población adulta con trastorno de tartamudez persistente del desarrollo.

Formulación del problema

¿Qué utilidad clínica puede tener el abordaje farmacológico como intervención terapéutica en adultos con tartamudez persistente del desarrollo, según la literatura revisada de los últimos 27 años?

Objetivos General y Específicos

Objetivo general

Analizar los diferentes abordajes farmacológicos empleados a nivel internacional en la tartamudez persistente del desarrollo, mediante la revisión de la literatura científica en las diferentes bases de datos internacionales publicadas en los últimos 27 años.

Objetivos específicos

1. Enunciar los fármacos más utilizados en el tratamiento de la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta.
2. Determinar la efectividad de los fármacos prescritos para la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta.
3. Comparar la efectividad de los diferentes fármacos empleados en la tartamudez persistente del desarrollo de la edad adulta.
4. Describir los mecanismos de acción de los fármacos utilizados en el tratamiento de la tartamudez persistente del desarrollo de la edad adulta.
5. Identificar posibles efectos adversos de los fármacos indicados en la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta.

Justificación

Se conoce que la tartamudez persistente del desarrollo es un trastorno muy frecuente donde aproximadamente el 1% de la población adulta a nivel mundial la padece (Polikowsky et al., 2022) y su afectación es independiente de la cultura, raza, estatus socioeconómico e inteligencia (Yairi & Ambrose, 2013).

Según datos del Instituto de Estadística y Censo (2022), Costa Rica tiene una población cercana a los 5,213,362 de habitantes y aunque no se cuenta con estudios epidemiológicos de este padecimiento en la población costarricense, si se extrapolaran los datos aproximadamente 52133 personas adultas podrían tener este trastorno tan resistente al tratamiento.

Además, aunque la misma es reconocida como un trastorno psiquiátrico y se encuentra debidamente descrita con el nombre de espasmofemia dentro de la Clasificación internacional de enfermedades de la organización mundial de la salud CIE-10 y de trastorno de fluidez de inicio en la infancia en el Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (Manual para la codificación y clasificación de trastornos mentales); en los planes de estudio de pregrado de las diferentes Universidades que imparten la carrera de medicina en Costa Rica no se incluye ninguna clase académica sobre el tema, por lo que el médico general de atención primaria al graduarse, no se le provee de ningún conocimiento sobre este trastorno (CENDEISS, 2022.).

De igual manera, según lo indagado, en los programas de estudio de posgrado como neurología, pediatría, psicología clínica y psiquiatría por nombrar algunos, no está contemplada esta patología (Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social, 2022; Universidad De Costa Rica (2022)); por lo que el profesional al culminar su proceso formativo se dedica a la práctica clínica con total desconocimiento en el tema o peor aún con alta probabilidad de seguir perpetuando mitos erróneos, lo que puede desencadenar en muchas ocasiones que no se le proporcione al afectado un diagnóstico certero y en consecuencia un abordaje adecuado.

Esto convierte a la tartamudez en un trastorno casi huérfano y olvidado en la medicina y psiquiatría costarricense, donde su abordaje se visualiza muchas veces como innecesario o bien en el escenario más positivo se sugiere el manejo por otras ramas de la

salud, lo que puede aumentar las posibilidades de que los afectados busquen respuestas en lugares o terapias que no disponen de ningún sustento o evidencia científica (Street, 2019).

Además, se debe reconocer que estos y otros factores pueden dejar a las personas adultas con tartamudez en total indefensión y con alto riesgo de incompreensión por parte de terceros (Beilby, 2014).

Por otro lado, se sabe por la gran cantidad de evidencia científica que la tartamudez puede impactar de forma negativa al individuo que la padece y según su severidad deteriorar gravemente el funcionamiento personal al provocar dificultades en la comunicación verbal, autoimagen, relaciones interpersonales, deterioro de la calidad de vida y desarrollo personal, así como repercusiones sociales devastadoras como disminución de oportunidades laborales acorde al nivel académico entre otras, esto debido en parte al estigma y estereotipo que aún prevalece sobre el trastorno, los cuales, en muchas ocasiones se tiende a cuestionar la inteligencia y capacidad del afectado (Beilby, 2014; Craig & Tran, 2009; Hogan, 2017; Lorient, 2013; Mackinnon et al., 2007).

Es por lo anterior, que países como España visibilizaron las graves consecuencias y desventajas que puede tener este padecimiento crónico, el cual dependiendo de su severidad puede ser tipificado como una discapacidad, otorgando los mismos derechos y ayudas que el estado proporciona a este sector de la población (Alvarez, 2017).

Si bien es cierto, no hay una cura conocida hasta el día de hoy para la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta y aunque los tratamientos efectivos a largo plazo siguen siendo un reto para la comunidad científica, si se dispone de una gran cantidad de tratamientos no farmacológicos, los cuales intentan disminuir la severidad y la frecuencia de la tartamudez en la edad adulta; sin embargo se debe recalcar que se dispone de muy pocos datos confiables que apoyen y sustenten estos abordajes (Humeniuk & Tarkowski, 2017; Kawai, 2008; Packman, 2012).

Además, las intervenciones no farmacológicas en numerosas ocasiones resultan ineficaces, por lo que algunos investigadores amparados en las nuevas hipótesis de la fisiopatología del trastorno, han retomado el interés por el abordaje farmacológico (Charoensook & Maguire, 2017; Maguire et al., 2020).

Estudios recientes indicaron que es muy probable que en la etiología de la tartamudez sea un proceso multifactorial, donde se mezclan factores genéticos,

anormalidades en estructuras y funcionamiento cerebral, además se evidenció un deterioro en las fibras de la sustancia blanca así como niveles anormalmente incrementados de la dopamina cerebral que afecta el buen funcionamiento de los circuitos de los núcleos basales, los cuales tienen entre sus funciones intervenir en las señales del inicio del habla, esta parte es especialmente importante y significativa cuando se considera el abordaje propuesto (Civier et al., 2004; Charoensook & Maguire, 2017; Maguire et al., 2012; Maguire et al., 2020; Perez & Stoeckle, 2016).

Estos y otros avances sobre los factores etiológicos en la tartamudez persistente del desarrollo son muy prometedores e importantes debido a que se está cuestionando la manera de tratar el trastorno en la edad adulta, además está permitiendo formular intervenciones novedosas que podrían beneficiar a la población afectada (Ingham & Neumann, 2017; Maguire et al., 2012; Maguire et al., 2020).

Mientras tanto se dispone de evidencia científica donde se demostró que algunos psicofármacos pueden reducir la severidad de la tartamudez y ser una opción viable para las personas afectadas (Maguire et al., 2012; Maguire et al., 2020) y debido a esto se deberían considerar como una posible intervención terapéutica dentro del manejo integral de las personas adultas que padecen la tartamudez persistente del desarrollo (Maguire et al., 2020).

De esta manera se pretende que esta revisión bibliográfica aporte información lo más actualizada posible, fiable y basada en evidencia científica sobre la posible utilidad y beneficios de ciertos fármacos en el tratamiento de la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta, así como proporcionar una herramienta más de intervención para muchos ciudadanos costarricenses y de otras nacionalidades afectados por este devastador trastorno y que no obtuvieron mejoría alguna con las terapias no farmacológicas actuales.

La presente investigación es considerada por el autor de suma importancia, ya que se analizará críticamente el problema planteado, además se pretende que sirva como un documento pionero de actualización para los profesionales que les interese el tema y en especial para los responsables de cuidar la salud mental de todos los costarricenses.

Es digno resaltar que este proyecto de investigación sobre el abordaje farmacológico de la tartamudez en la edad adulta es el primero que se realiza en América Latina y por ende Costa Rica (Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social-CCSS, 2022), además

de ser una de las pocas revisiones bibliográficas a nivel internacional del tema propuesto. El autor considera que puede llenar el vacío existente en la literatura médica nacional e internacional, así como proporcionar un posible punto de partida para futuros estudios relacionados sobre esta temática tan compleja.

Esta revisión, por lo tanto, pretende suministrar datos objetivos y prometedores sobre los abordajes farmacológicos utilizados hasta la fecha como opciones de tratamiento para la tartamudez persistente del desarrollo en la población adulta, la misma desearía que los resultados de este estudio puedan ser de interés para las personas afectadas, clínicos e investigadores.

Por último, se desea promover el incremento de la investigación enfocada a nuevos tratamientos farmacológicos que conduzcan a mejores resultados en cuanto a la eficacia y efectividad, así como en disminución de efectos secundarios, además que lo descrito anteriormente se traduzca en una generación de cambios positivos y esperanzadores hacia las personas que sufren de este trastorno.

Limitaciones de la investigación

Los estudios de intervención farmacológica en la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta lamentablemente son muy escasos, debido en parte a que hay muy pocos investigadores a nivel mundial que han desarrollado y abordado este problema.

Dicho lo anterior, la presente revisión bibliográfica se ha visto limitada por la insuficiente disponibilidad de estudios científicos sobre la formulación del problema, así como la calidad de los mismos, debido a esto y con la finalidad de poder obtener un mayor número de estudios se decidió incluir artículos publicados desde el año 1995.

A pesar de que se realizó una estrategia de búsqueda adecuada, se documentó la limitación de fuentes documentales, el autor consideró este fenómeno como una posibilidad para iniciar a rellenar un vacío existente en esta área de conocimiento.

Si bien es cierto, estos artículos todavía conservan su relevancia clínica, aún a pesar de tener más de cinco años de antigüedad, la mayoría no corresponden a ensayos clínicos aleatorizados, además por el bajo número de individuos participantes y heterogeneidad de los mismos la calidad de la evidencia obtenida indudablemente se verá comprometida.

De nuevo, con respecto a la calidad, la principal limitación se debió a la carencia de revisiones sistemáticas actualizadas, así como a la poca cantidad de ensayos clínicos aleatorizados sobre la pregunta de investigación.

Por último, no se puede descartar la existencia de sesgos de publicación e idioma, ya que los estudios se identificaron a partir de artículos publicados y se sabe que hay una mayor tendencia a publicar los resultados cuando estos son positivos y en el idioma inglés, por otro lado, se pudo constatar la escasa publicación de artículos en castellano u otros idiomas.

Marco Teórico

Se realiza una revisión actualizada de la tartamudez en general para que el lector pueda familiarizarse con el trastorno, posterior a esto se analizará, describirá y sintetizará el abordaje farmacológico, el cuál es el objetivo primordial de este proyecto de investigación.

Antecedentes históricos

La tartamudez es un trastorno tan antiguo como la humanidad misma. Las interpretaciones que se han dado a través de la historia sobre su origen, mantenimiento y formas de abordaje han sido innumerables (Prins & Ingham, 2009).

Hipócrates, a quien se le considera el padre de la medicina, atribuyó la tartamudez a la sequedad de la lengua y recomendó producir heridas sangrantes en la misma con medios químicos o quirúrgicos (Brady, 1991), así mismo Aristóteles señalaba a la lengua como responsable y aseveró que esta era incapaz de seguir la velocidad con que fluían las ideas, además el orador griego Demóstenes el cual fue contemporáneo de Aristóteles, popularizó el método de hablar con piedritas en la boca como un medio para controlar el defecto del habla (Brosch & Pirsig, 2001; Grinager N. , 2004; Maguire, 2010).

Más adelante, el distinguido médico italiano Hieronymus Mercurialis del siglo XVI sostuvo que la tartamudez se debía a un estado húmedo y frío del aparato vocal, por lo cual recomendó cauterizar partes del cuello y orejas con el fin de producir ampollas que drenaran sangre para poder secar la cabeza (Brady, 1991).

Para el siglo XIX se postuló que la tartamudez era causada por un defecto anatómico en la cavidad oral y se enfocó el tratamiento en procedimientos basados en

intentar corregir la lengua, frenillo o úvula con métodos quirúrgicos que en muchas ocasiones fueron bastante cruentos (Brady, 1991; Brosch & Pirsig, 2001).

Ya en el siglo XX, la creencia más extendida indicaba que la tartamudez consistía en un desorden psicológico, esto permitió la introducción del psicoanálisis en el tratamiento de la misma, en donde su principal representante Sigmund Freud asoció la tartamudez a crisis nerviosas y a problemas intrapsíquicos, considerando a la misma como un reflejo de la puja de los deseos reprimidos por salir al exterior (Brady, 1991; Fundación Española de la Tartamudez, 2022).

Por su parte, la terapia psicológica conductual indicaba que la tartamudez era producto de un mal hábito adquirido durante la niñez y se recomendó el tratamiento con habla lenta y aumento del volumen de la voz; además Charles Van Riper, conocido como un pionero en el desarrollo de la terapia del lenguaje, desarrolló la técnica conocida como la modificación de la tartamudez, la cual se enfocó en disminuir los miedos y ansiedades así como cambiar algunos patrones en el habla de la persona afectada (Blood et al., 2001; Buil, 2008).

Para la segunda mitad de los años cincuenta del siglo pasado, comenzó a sobresalir discusiones sobre una posible base neurológica del trastorno, más adelante se postuló que su origen se podría derivar de una actividad anormal del cerebro, esto llevo a la utilización de diferentes agentes farmacológicos para el tratamiento de la tartamudez (Brady, 1991; Boyd et al., 2011; Maguire et al., 2012).

En la década de 1960 se inició la utilización de dispositivos electrónicos de retroalimentación auditiva alterada, se justificó su uso amparado en la hipótesis de un probable déficit en el procesamiento auditivo de las personas con tartamudez (Packman & Meredith, 2011).

Para finalizar, en épocas más recientes la tartamudez persistente del desarrollo se ha considerado como un trastorno del neurodesarrollo que involucra áreas del control motor del habla, el énfasis del tratamiento ha estado centrado en técnicas de modificación del comportamiento, exposición y desensibilización del afectado para ayudarlo a obtener más control sobre la producción del habla y disminuir la ansiedad asociada a la misma. Además, gracias al creciente reconocimiento de que la tartamudez es una desregulación orgánica del sistema nervioso central, se ha estimulado el interés en enfoques

farmacológicos a la hora de tratar el trastorno (Maguire et al., 2020; The Stuttering Foundation, 2022).

Definición

La tartamudez es un trastorno del habla que se caracteriza por la interrupción en la fluidez, tiempo y ritmo del habla normal (Ashrst & Wasson, 2011; Ha & Maguire (2021), además ha tenido diferentes conceptualizaciones a lo largo del tiempo, así como varias formas de llamarla, de esta forma cabe señalar que también se le conoce con el nombre de disfemia, espasmofemia, trastorno de fluidez en la infancia y tartamudez persistente del desarrollo.

Se deja claro que en este trabajo de investigación cuando se lea tartamudez se estará refiriendo exclusivamente a la tartamudez persistente del desarrollo.

Así mismo, para poder diagnosticarla formalmente como un trastorno mental debe cumplir con ciertos criterios diagnósticos; ahora bien, en Costa Rica para poder tipificar o catalogar oficialmente los trastornos psiquiátricos se debe utilizar la clasificación internacional de enfermedades en su décima edición (apartado sobre la clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento) conocida como la CIE-10, la cual fue desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Igualmente, se cuenta con otra forma de codificar el trastorno por medio del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su quinta edición, conocido como la DSM-5 y desarrollado por la asociación americana de psiquiatría.

A continuación, se describen los criterios diagnósticos tanto de la CIE-10 y la DSM-5, este último se considera de suma importancia, ya que la gran mayoría de artículos científicos encontrados para la realización de esta investigación se realizaron en Estados Unidos, donde este manual es el que se utiliza oficialmente para la clasificación.

Según la Organización Mundial de la Salud (2004) en la CIE-10, la define en el código F98.5 Tartamudeo (espasmofemia).

Criterios diagnósticos de la CIE-10

Habla caracterizada por la frecuente repetición o prolongación de sonidos, sílabas o palabras, o por frecuentes dudas o pausas que interrumpen el flujo rítmico del habla. Debe ser clasificado como un trastorno sólo si su gravedad afecta a la fluidez del habla de forma importante.

- A. El tartamudeo (habla caracterizada por la frecuente repetición o prolongación de sonidos, sílabas o palabras, o por frecuentes dudas o pausas que interrumpen el flujo rítmico del habla) es persistente, recurrente y de gravedad suficiente para producir una alteración significativa de la fluidez del habla.
- B. Duración del trastorno de al menos tres meses.

La tartamudez es catalogada en el DSM-5 como un trastorno de la fluidez de inicio en la infancia y se encuentra con el código 315.35.

En su manual de clasificación, la American Psychiatry Association (2013) describe lo siguiente.

Criterios diagnósticos del DSM-5

- A. Alteraciones de la fluidez y la organización temporal normales del habla que son inadecuadas para la edad del individuo y las habilidades del lenguaje, persisten con el tiempo y se caracterizan la aparición frecuente y notable de uno (o más) de los siguientes factores:
 - 1. Repetición de sonidos y sílabas.
 - 2. Prolongación de sonido de consonantes y de vocales.
 - 3. Palabras fragmentadas (p. ej., pausas en medio de una palabra).
 - 4. Bloqueo audible o silencioso (pausas en el habla, llenas o vacías).
 - 5. Circunloquios (sustitución de palabras para evitar palabras problemáticas).
 - 6. Palabras producidas con un exceso de tensión física.
 - 7. Repetición de palabras completas monosilábicas (p. ej., “Yo-Yo-Yo-Yo lo veo”).
- B. La alteración causa ansiedad al hablar o limitaciones en la comunicación eficaz, la participación social, el rendimiento académico o laboral de forma individual o en cualquier combinación.
- C. El inicio de los síntomas se produce en las primeras fases del periodo del desarrollo. (nota: Los casos de inicio más tardío se diagnostican como 307.0, trastorno de la fluidez de inicio en el adulto).
- D. La alteración no se puede atribuir a un déficit motor o sensitivo del habla, disfluencia asociada a un daño neurológico (p. ej., ictus, tumor, traumatismo) o a otra afección médica y no se explica mejor por otro trastorno mental.

Características asociadas a la tartamudez

Los criterios diagnósticos son fundamentales para delimitar el trastorno, pero además de éstos, la tartamudez se presenta generalmente acompañada de otras manifestaciones además de las anteriormente citadas, estas pueden ser físicas, psicológicas y sociales.

La tartamudez según Prasse & Kikano (2008) y Riva et al. (2008) se presenta a nivel físico con tensión, sacudidas o temblores musculares de los labios, lengua, mandíbula, cabeza y cuello, además durante los intentos de hablar pueden aparecer movimientos respiratorios anormales, alteraciones en el tono de la conversación, parpadeos o giros de los ojos hacia los lados, tics, movimientos de las manos y pies como apretar los puños y taconeos.

Habitualmente estas conductas pretenden disimular, posponer o superar el propio bloqueo en la persona que tartamudea. (Ashurst & Wasson, 2011; Riva, y otros, 2008).

En el ámbito psicológico y social puede provocar sentimientos de pérdida de control sobre el habla, temor a palabras, sonidos y conductas de evitación a situaciones sociales donde la comunicación oral es esencial, además se rehúsa con frecuencia a hablar o si lo hace es con gran dificultad y sufrimiento emocional (Fundación Española de la Tartamudez, 2022).

Además, según (Riva, y otros, 2008) la incapacidad de un habla fluida y el temor a ser identificados como personas que tartamudean puede hacer que se experimente recurrentes sentimientos de vergüenza, ansiedad, tristeza, culpa, enojo e ira, ocasionando secundariamente alteraciones en la esfera psicológica y social, obstaculizando el desarrollo de habilidades y aptitudes trascendentales para la vida.

Clasificación

La tartamudez se puede clasificar de diferentes formas:

Según su origen

Tartamudez del desarrollo. Es la forma más frecuente, se caracteriza por una aparición gradual durante la infancia, además de no resultar como consecuencia de un daño cerebral adquirido, se inicia generalmente entre los tres y ocho años de edad. El término desarrollo es usado porque esta forma de tartamudez ocurre durante el periodo crítico del desarrollo del lenguaje y el habla (Ashurst & Wasson, 2011).

Tartamudez neurogénica. Se produce como resultado de un daño cerebral, generalmente se asocia a diferentes causas como eventos cerebro-vasculares, lesiones cerebrales traumáticas, enfermedad de Alzheimer, diálisis renal, enfermedad de Parkinson y parálisis supranuclear progresiva entre otras, se caracteriza porque se tartamudea incluso cantando o susurrando, además no se asocia a miedo o ansiedad (Ashurst & Wasson, 2011; Costa & Kroll, 2003; Prasse & Kikano, 2008).

Tartamudez psicógena. Es sumamente rara, usualmente tiene un comienzo abrupto, en general se produce en adultos con historia de problemas psiquiátricos y aparece posterior a un conflicto o trauma emocional (Ashurst & Wasson, 2011; Prasse & Kikano, 2008).

Tartamudez inducida por fármacos. Es el resultado de un efecto secundario derivado de un agente farmacológico, en todos los casos el habla fluida retorna rápidamente posterior a la suspensión del agente causante (Brady, 1998).

Según patrón de habla

Tónica. Se caracteriza por las múltiples interrupciones ocasionadas por espasmos. Durante las interrupciones el paciente muestra rigidez y tensión, así como sincinesias (movimiento involuntario que acompaña a otro voluntario), consiste en la repetición entrecortada de una sílaba o palabra (Campos, 2008).

Clónica. Se caracteriza por repeticiones de sílabas y palabras enteras, es más frecuente en consonantes que en vocales, aún más en oclusivas y se da generalmente al principio de las palabras (Campos, 2008).

Tónico-clónica o mixta. Es la más frecuente y resulta de la combinación de las dos anteriores (Campos et al., 2008).

Según grado de severidad

- Leve: 5 a 10% de sílabas tartamudeadas (Onslow, 2000).
- Moderada: 10 a 15% de sílabas tartamudeadas (Onslow, 2000).
- Severa: 20% o más de sílabas tartamudeadas (Onslow, 2000).

Epidemiología

La percepción generalizada que la tartamudez persistente del desarrollo es un problema sin importancia y por lo tanto no digna de investigar, ha dado un giro positivo en los últimos años (The Stuttering Foundation, 2022).

Diversos estudios señalan que la prevalencia es alrededor de 1% y la incidencia estimada es entre un 5%, a 11% (Walsh et al., 2021), la diferencia que se da entre la prevalencia e incidencia, ya que la tasa de recuperación espontánea desde la aparición hasta la adolescencia tardía es de alrededor de un 80% (Howell, 2007; Maguire et al., 2012).

Además, es importante tener presente que estos datos varían sustancialmente en sus porcentajes de acuerdo al estudio realizado, rango de edad, diferencias en la definición de la tartamudez y los métodos de investigación empleados; sin embargo, no se altera por diferencias en estratos sociales, económicos, grupos raciales o étnicos (Howell, Davis, & Williams, 2008; Yairi & Ambrose, 2013).

La misma inicia en la infancia, por lo cual se considera un trastorno del neurodesarrollo, su aparición se da generalmente entre los dos años y medio a los cinco años de edad y coincide con el periodo de intenso desarrollo del habla y el lenguaje, además en esta etapa la frecuencia es igual en ambos sexos (Begoña, 2009; Rojo & Castillo, 2012; Maguire et al., 2002).

A continuación, se sabe que alrededor del 5% de los niños pasan por este periodo de disfluencia y que podría tener hasta una duración de seis meses antes de que desaparezca espontáneamente, además Howell et al. (2008) enfatizaron que la mayor tasa de recuperación se da en los tres primeros años después de la aparición, aunque recalcaron que se debe dar seguimiento para descartar que no corresponda a una remisión temporal.

Begoña (2009) y Howell et al. (2008) indicaron que a medida que los individuos crecen, las niñas resuelven el trastorno con más facilidad ocasionando que ya para la etapa escolar el 80 % de las personas que tartamudean sean varones, lo que significa que por cada mujer habrá cuatro hombres que la padezcan, esto pone de manifiesto la influencia del sexo en este trastorno.

Otro punto importante es que la tartamudez puede desaparecer espontáneamente antes de los 16 años en un 80% de los afectados, lo que significa que se hace crónica o persistente en un 20% aproximadamente (Howell et al., 2008; Rojo & Castillo, 2012).

Ya para la edad adulta, según datos de la Fundación Americana de la Tartamudez al menos un 1% de la población global tartamudea, lo que significa que más de 3 millones de adultos tienen tartamudez en los Estados Unidos y a nivel mundial se calcula que hay más

de 70 millones de personas que la padecen (Ashurst & Wasson, 2011; The Stuttering Foundation, 2022).

Por su parte, Howell et al. (2008) indicaron que la epidemiología es la base del conocimiento científico sobre cualquier enfermedad o trastorno y aunque los datos estadísticos frecuentemente no seducen la imaginación de clínicos e investigadores, esta información es de suma importancia, ya que proporciona un panorama particular sobre el trastorno que a menudo produce una influencia significativa en el interés público y académico, así como decisiones en cuanto a recursos para entrenamiento profesional, servicios ofrecidos e investigación, debido a todo esto, los estudios de incidencia y prevalencia de la tartamudez están en constante progreso y actualización (Perez & Stoeckle, 2016; Yairi & Ambrose, 2013).

Por último, se debe resaltar una vez más que Costa Rica no posee hasta el día de hoy, ningún estudio estadístico sobre la epidemiología de la tartamudez persistente del desarrollo (Instituto de Estadística y Censo, 2022; Ministerio de Salud, 2022).

Comorbilidad

La comorbilidad clínica significa que la persona tiene más de una condición en la cual sus síntomas y manifestaciones se traslapan y se mezclan para crear un cuadro clínico único para el individuo.

En principio, la tartamudez constituye un trastorno per se, diferenciable de otras patológicas, sin embargo, en situaciones donde se pueda presentar la comorbilidad, es necesario analizar la relación que pueda haber entre ellas, ya que en estos escenarios el tratamiento conjunto de ambos problemas ofrece mejores posibilidades terapéuticas (Sangorrín, 2005).

Además, se debe tener presente que el conocimiento sobre este tema es de suma importancia, ya que la asociación con otros trastornos como lo sugirieron (Sadat, Assarian, Sepehrmanesh, Ahmadvand, & Etesam, 2012) puede aumentar la discapacidad en la tartamudez y asociar en los individuos afectados aún a más dificultades en la capacidad de adaptación en ámbitos tan importantes como el emocional, psicológico, ocupacional, académico y social.

Este fenómeno lamentablemente ha sido poco investigado en la tartamudez persistente del desarrollo y esto repercute directamente en la cantidad y calidad de información disponible (Baz & Elsayed, 2010; Perez et al., 2016).

Como se dijo anteriormente, hay una escasez de datos disponibles sobre la comorbilidad de la tartamudez y los pocos estudios publicados muestran resultados dispares en cuanto a frecuencia o porcentajes, aunque si se deja claro los principales trastornos asociados (Baz & Elsayed, 2010; Healey & Reid, 2003).

Dentro de este marco, (Sadat et al., 2012) confirmaron la importancia de continuar esta línea de investigación, además resaltaron que los estudios futuros deberían ser multidisciplinarios en naturaleza e incluir investigación básica y clínica, en un esfuerzo para entender mejor la compleja relación entre la tartamudez y sus comorbilidades.

Por su parte, Tetnowski et al. (2012) encontraron que al menos 68% de los niños con tartamudez tenían asociado además problemas de la articulación, lenguaje, aprendizaje, lectura u algún otro trastorno psiquiátrico o neurológico, los mismos investigadores encontraron que por lo menos 24% tenían más de un diagnóstico adicional.

Además, Baz & Elsayed (2010) indicaron que la tartamudez a menudo se encontraba asociada a otros trastornos psiquiátricos y entre los más frecuentes están el trastorno déficit atencional con hiperactividad, trastornos de ansiedad como la fobia social, el trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de conducta y trastornos de tics como el síndrome de Gilles de la Tourette.

En un estudio realizado por Baz & Elsayed (2010) encontraron que la tartamudez en niños se asoció a un trastorno déficit atencional con hiperactividad (TDAH) en un 10.8%, fobia social en un 7.7%, trastorno oposicionista desafiante en un 7.7% y trastorno obsesivo compulsivo en un 6.2%.

Por otro lado, Blumgart et al. (2010) y Iverach & Rapee (2014) refirieron que al menos el 40% de personas adultas con tartamudez presentaron una fobia social que tendía a ser generalizada, además resaltaron que no habían cumplido con los criterios para diagnosticar el trastorno de ansiedad social, si manifestaban rasgos ansiosos significativos.

Sin embargo, Blumgart et al. (2010) señalaron que no se presentaron diferencias significativas con el trastorno de ansiedad generalizada, además junto con Neumann et al.

(2017) indicaron que hay una carencia de relación entre la severidad de la tartamudez y la fobia social que se documentó, la cual fue del tipo generalizada en el 85% de los casos.

Asimismo, si no se trata la fobia social en la tartamudez como lo propusieron Blumgart et al. (2010) se limita la oportunidad de recibir tratamientos efectivos que repercutan en esta última de forma positiva, los mismos recomendaron que las personas con tartamudez se deben cribar de manera rutinaria y exhaustiva para descartar o confirmar la presencia de una fobia social.

En cuanto a la asociación con el trastorno déficit atencional con o sin hiperactividad (TDAH), los pocos estudios encontrados recalcaron su alta frecuencia.

Conture (2001) en Healey & Reid (2003) indicó que entre un 10 a 20% de los niños con tartamudez también tenían un trastorno déficit atencional con hiperactividad.

Igualmente, Donaher et al. (2007) afirmaron que en la literatura revisada se demostró que la prevalencia de TDAH entre los niños con tartamudez oscilaba entre un 4% a un 26%.

Otro estudio señaló que un 18% de los adultos con tartamudez asoció un TDAH, además un número importante de personas con tartamudez presentaron al menos niveles subclínicos de inatención, impulsividad y/o hiperactividad (Donaher, Healey, & Zobell, 2007).

Además, Donaher et al. (2007) indicaron que cuando no hay un componente genético presente, los adultos con tartamudez tienen más probabilidad de presentar características y rasgos de TDAH, posiblemente como resultado de factores neurológicos subyacentes.

Otro estudio reportó que la tartamudez se asoció al menos en un 40% de los casos a rasgos conductuales consistentes con TDAH, pero no lo suficientemente graves como para realizar el diagnóstico (Healey & Reid, 2003).

Por otra parte, la tartamudez es bastante frecuente en las personas que padecen el síndrome de Gilles de la Tourette, los estudios varían en cuanto a frecuencia, los cuales van desde un 15.3% hasta un 50%, según (Tetnowski et al., 2012).

Además, en un estudio realizado por Surushkina, Chutko, Aitbekov, Nikishena, & Bondarchuk (2014) encontraron que los niños con tartamudez tuvieron una frecuencia más elevada de comorbilidad con trastornos de tics transitorios y persistentes.

Aunado a esto, Mulligan et al. (2003) demostraron que la tartamudez en algunas ocasiones está asociada con la presencia de movimientos involuntarios que son predominantemente tics motores simples o complejos, esto podría reflejar una disfunción de los ganglios basales y sus conexiones inmediatas.

Mientras tanto, Comings et al. (2006) sugirieron que la tartamudez, el trastorno déficit atencional con hiperactividad, el síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos de ansiedad, trastorno oposicionista desafiante y de conducta presentaron polimorfismos de tres diferentes genes de dopamina: receptor D2 de dopamina (DRD2), Hidroxilasa B de dopamina (DBH) y el transportador 1 de dopamina (DAT1) y según los mismos autores resaltaron que estas alteraciones poligénéticas ayudaron a entender parcialmente la comorbilidad que presentan estos trastornos.

Para concluir, aunque la etiología de la comorbilidad en la tartamudez sigue siendo aún poco conocida, diversos equipos de investigación que han demostrado interés en valorar los factores de riesgo de comorbilidad psiquiátrica entre las personas con tartamudez (Baz & Elsayed, 2010), se espera que con mayor cantidad de estudios sobre este apartado se pueda resolver el problema y así determinar si estas asociaciones entre la tartamudez y los trastornos psiquiátricos son una causa, resultado o solamente comorbilidad, un enigma que hasta ahora no se ha clarificado en su totalidad.

Tabla 1

Resumen de comorbilidades más frecuentes en la tartamudez

Comorbilidades	Prevalencias más altas encontradas
Trastorno déficit atencional (TDAH) en niños	26%
Trastorno déficit atencional (TDAH) en adultos	18%
Fobia social (trastorno de ansiedad social)	40%
Trastorno obsesivo compulsivo	6,20%
Trastorno oposicionista desafiante	7,70%

Nota. Elaboración propia (2022).

Factores de riesgo

Se considera importante explicar que un factor de riesgo, es una condición o característica presente y que aumenta la posibilidad de contraer una enfermedad o trastorno en el futuro, esto no debe confundirse con el concepto de asociación que significa una situación presente que acompaña a una enfermedad pero que carece de una relación causa-efecto con la misma.

A pesar de la importancia que tienen estos factores en la evolución de la tartamudez, hasta este momento se disponen de muy pocos estudios sobre este apartado, por lo tanto, cabe resaltar que hay un vacío inmenso de información e investigación en esta materia (Ajdacic, y otros, 2010).

La The Stuttering Foundation (2022) describió importantes criterios de riesgo que, aunque no son enteramente concluyentes, se puede indicar quienes tienen más probabilidades de desarrollar una tartamudez crónica o persistente.

Como se describió en el apartado de epidemiología, se sabe que alrededor del 5% al 11 % de los niños entre los 2 y 5 años de edad pasan por un período de tartamudez que puede durar de semanas a meses, o bien en una minoría de los casos podría volverse crónica (Maguire et al., 2002; Rojo & Castillo, 2012).

Se identificaron seis factores de riesgo asociados a la tartamudez persistente del desarrollo según diversos estudios (Ajdacic, y otros, 2010; Dworzynski et al., 2007; Jo & Yairi, 2011; Prasse & Kikano, 2008; Rodriguez, 2000; The Stuttering Foundation, 2022), los cuales se describen a continuación.

Edad de inicio

En más del 75% de los casos la aparición se da entre los 3 y 6 años, con casi ningún caso reportado después de los 12 años. Si los niños comienzan a tartamudear antes de tres años de vida es más probable que la puedan superar en los próximos seis meses, si la aparición es después de los tres años y medio habrá menos posibilidades.

Tiempo de evolución desde la aparición

Cuanto más tiempo el niño sigue tartamudeando, mayor es el riesgo, la recuperación espontánea que es alrededor de un 80 %, comienza aproximadamente a los 6 meses después de la aparición y puede continuar hasta un año. La probabilidad de cronicidad aumenta considerablemente si persiste durante 18 meses o más.

Además, los estos estudios indicaron que la mayoría de remisiones espontáneas se dieron en los años preescolares y las razones para esta tasa de recuperación actualmente son desconocidas.

El género masculino

Es un factor de riesgo de suma importancia, ya que es claro que los varones tienen cuatro o cinco veces más probabilidades que las mujeres de seguir tartamudeando.

La proporción de individuos femeninos y masculinos varía con la edad, los niños a edades preescolares tartamudean el dos veces más que las niñas, sin embargo, ya a los nueve años esta proporción aumenta a cuatro a uno en relación con las niñas.

Desde una perspectiva genética, esto podría significar que hay una diferencia en el patrón de herencia para las personas femeninas y masculinas, o una transmisión modificada por sexo, debido a que las niñas tienden a recuperarse más en la infancia temprana, es posible que haya una mayor heredabilidad en los varones que en las féminas.

Historia familiar en la tartamudez persistente del desarrollo

Los estudios indicaron que los familiares de personas con tartamudez tienen un riesgo más alto de desarrollar el trastorno, se estima que un 25% de los afectados al menos tiene un familiar con el diagnóstico, por otro lado, la historia de una tartamudez resuelta en la familia puede indicar una mayor probabilidad de recuperación espontánea.

Si hay presencia de familiares que se recuperaron de la tartamudez, el pronóstico es mejor, en cambio, si se tiene antecedentes familiares de no recuperación se tiene una posibilidad aumentada de convertirse en crónica o persistente.

Ahora bien, los familiares masculinos de mujeres con tartamudez, tienen un riesgo más elevado que las familiares mujeres con que tienen el trastorno, esto indica que hay una disminución del umbral para los hombres, además se sugirió que las mujeres requieren de mayor carga genética para que la tartamudez persistente del desarrollo sea expresada.

Esta línea de investigación apoya que la tartamudez tiene una alta heredabilidad y poco efecto del ambiente en la infancia temprana, además se resalta que la persistencia y recuperación se podrían transmitir genéticamente.

Por último, en estos estudios se postuló que la información genética puede ser empleada a nivel de diagnóstico, pronóstico, tratamiento y consejería, ya que se demostró que la persistencia y recuperación del trastorno tiene un carácter familiar.

Los trastornos del habla y el lenguaje concomitantes

Se evidenció, que los individuos que presentaban algún otro problema del lenguaje, en especial el retraso de la articulación en el habla, tenían un riesgo aumentado de cronicidad.

Velocidad del habla

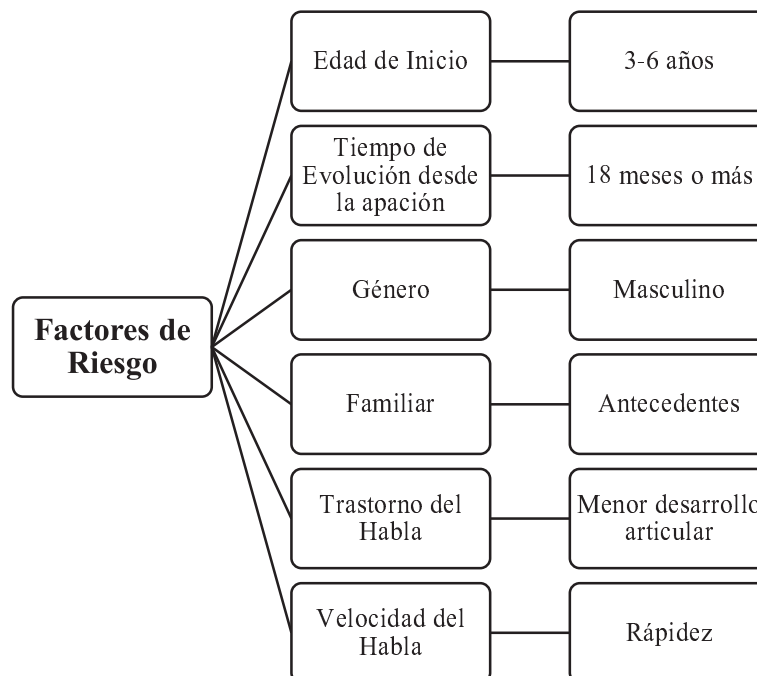
Es un criterio que se debe añadir a los anteriores según Kloth et al. en Rodriguez (2002), se encontró que los niños que siguen tartamudeando hablan más rápido que los que se recuperaron, además indicaron que el habla más lenta parece ser un factor protector.

Estos seis criterios o factores de riesgo como lo sugirieron Ajdacic et al. (2010) son los más sólidamente avalados por la investigación científica actual.

Para finalizar, debe quedar claro que, aunque estos factores de riesgo pueden guiar hacia una persistencia del trastorno, ninguno se considera lo suficientemente contundente por sí solo como para predecir la cronicidad de la tartamudez, más bien se cree que es la acumulación o adición de estos factores, lo que puede hacer la diferencia para que la tartamudez desaparezca o más bien se vuelva persistente y crónica (The Stuttering Foundation, 2022).

Figura 1

Factores de Riesgo Asociados a la Tartamudez



Nota. Elaboración propia (2022).

Pronóstico

El pronóstico dentro de la práctica médica y en el caso específico de la tartamudez, es la predicción del curso futuro del trastorno después de su inicio y está sujeto a circunstancias inherentes a este y al paciente, por consiguiente, es aquel que a partir del momento en que se establezca un diagnóstico predecirá el curso del mismo cuando este ya se haya manifestado (García & Martínez, 2012; Perez & Stoeckle, 2016).

En los últimos años, la tartamudez se está estudiando e investigando a nivel internacional de manera significativa, si bien es cierto muchos de los aspectos relevantes sobre ella no se conocen en su totalidad, si es digno señalar los avances en el conocimiento que se han obtenido en relación al pronóstico de la misma.

Resulta claro que existe un periodo en la infancia y más concretamente entre los tres y cuatro años de edad, que se caracteriza por un explosivo desarrollo de las habilidades comunicativas y lingüísticas, que exige el manejo sincronizado de complejos mecanismos cognitivos, sensoriales, motores y relacionales (Redondo, 2008; Rojo & Castillo, 2012).

De este modo, no es extraño que en este proceso el niño pueda presentar cierto grado de falta de fluidez en el habla, caracterizada frecuentemente por vacilaciones y repeticiones de sonidos, sílabas y/o palabras, este fenómeno es conocido como la tartamudez fisiológica o evolutiva del niño y debe ser entendida como una consecuencia de este complejo proceso de adquisición del lenguaje oral crónica (Maguire, Yeh, & Ito, 2012; Rojo & Castillo, 2012; The Stuttering Foundation, 2022).

Los niños con este tipo de alteración en la fluidez verbal o tartamudez fisiológica no suelen ser conscientes de ella y no manifiestan reacciones de ansiedad asociada, se considera como un período transicional en el desarrollo del lenguaje. Sin embargo, su evolución debe ser vigilada y controlada en el tiempo (Maguire et al., 2002; Rojo & Castillo, 2012).

De hecho, la tartamudez es un trastorno del habla frecuente en la fase de desarrollo que abarca desde los dos a los siete años y presenta su punto máximo a los cinco años de edad, la misma se supera generalmente en un corto periodo de tiempo y sin ninguna intervención terapéutica, sin embargo, desafortunadamente en al menos un 1% de ellos el problema puede persistir y progresar de simples repeticiones de consonantes a palabras y frases (Howell, 2007; Maguire et al., 2012).

De esta manera, entre los niños de edad preescolar el pronóstico de recuperación es bastante positivo. Basado en estudios de investigación, alrededor del 65% de los preescolares que tienen tartamudez se recuperaran espontáneamente dentro de los primeros dos años y alrededor del 74% se recuperan sin ningún abordaje o intervención terapéutica dentro de los primeros años de la adolescencia (Manaut, 2005; O'Brian & Onslow, 2011).

Igualmente, según lo indicaron Andrews et al. (1983) nombrados en Howell (2007) se presentó una remisión espontánea en el 75% de los niños a la edad de cuatro años, a los seis años un 50% y un hasta un 25% a la edad de 10 años, por otro lado si el trastorno continúa en la adolescencia, las posibilidades de recuperación disminuyen de forma importante, esto es apoyado por Andrews y Harris en (Howell, 2007) donde señalaron que ningún adolescente con tartamudez después de los 12 años de edad se recuperó al cumplir los 16 años.

En otro estudio realizado por Howell (2007), se demostró que la proporción de recuperación o remisión espontánea de la tartamudez entre los niños de siete años hasta la adolescencia temprana (antes de los 12 años) es de aproximadamente un 50%.

Es así como el factor más importante según Howell & Davis (2011) para predecir la persistencia o recuperación de la tartamudez en los años de la adolescencia, es la severidad de la tartamudez a los ocho años de edad, además afirmaron que ningún otro factor fue significativo y concluyeron que, a mayor severidad del trastorno a los ocho años de edad, mayor es el riesgo de persistencia del mismo.

Por otro lado, las niñas como lo indicaron Howell et al. (2008) tienen mejor pronóstico, ya que poseen tasas más altas de recuperación espontánea que los niños, además esta remisión antes mencionada sucede en edades más tempranas.

En cuanto al comienzo, este puede ser gradual o repentino en una proporción menor, ya una vez que la tartamudez se instaura, como lo indicaron Howell et al. (2008) el panorama cambia y si el individuo afectado desarrolla comportamientos secundarios como parpadeo, sacudidas de la mandíbula y cabeza, además de otros movimientos involuntarios, el pronóstico es más reservado y sólo el 18% de los niños se recuperaron espontáneamente después de cinco años desde su aparición (Maguire et al. 2002).

Por otro lado, se sabe que es infrecuente que la tartamudez aparezca después de los 10 años de edad, aunque se debe resaltar que se han descrito casos cuya aparición repentina se da en la adolescencia, sin que haya una explicación concreta sobre este fenómeno (Howell et al., 2008).

Ya para la edad adulta, al menos un 1% de la población global padece la tartamudez o lo que es lo mismo, aproximadamente un 20% de los afectados no consiguieron una recuperación espontánea, con la consiguiente evolución a la persistencia del trastorno, donde en la actualidad lamentablemente no hay una cura conocida (Ashurst & Wasson, 2011; Ha & Maguire, 2021).

Además, como lo manifestaron Howell et al. (2008) los mecanismos por los cuales se da una recuperación espontánea o por el contrario la persistencia de misma, no se han dilucidado ni clarificado en su totalidad.

Mientras tanto en relación a las complicaciones, la (The Stuttering Foundation of America, 2022) enfatizó que el niño a edades tempranas no es consciente de su trastorno,

pero conforme avanza hacia la etapa escolar, debe enfrentar situaciones de estrés comunicativo y esto hace que vaya adquiriendo conciencia de la dificultad que se tiene para hablar.

Además, con el tiempo, los problemas aparecen sobre todo en el plano social, surge la ansiedad anticipatoria, miedo y vergüenza cuando se intenta hablar y posteriormente frustración y baja autoestima (The Stuttering Foundation of America, 2022).

Es importante resaltar que, aunque la tartamudez persistente del desarrollo en la adolescencia tardía y edad adulta es un trastorno crónico y no es susceptible a remisión espontánea o tratamiento curativo completo, si es factible una mejoría por medio de una adecuada intervención, donde se debe intentar disminuir la severidad del problema y sus consecuencias en los ámbitos personal, académico, social y laboral (Howell et al., 2008).

No obstante, como lo indicaron Howell et al. (2008) al igual que en cualquier otro trastorno, la respuesta al tratamiento y el pronóstico es diferente para cada individuo, ya que se entrelazan una gran cantidad de variables que hacen única cada tartamudez.

De esta forma, se describen algunos factores que pueden afectar negativamente en el pronóstico, estos incluyen la severidad del trastorno, edad, tipo de intervención, respuesta al tratamiento, comorbilidades así como presencia o ausencia de un sistema de soporte externo, además, se debe insistir que aunque el trastorno se torne persistente y crónico en la edad adulta, el pronóstico en áreas importantes del individuo puede cambiar con un abordaje multidisciplinar temprano y oportuno (O'Brian & Onslow, 2011).

Además, y según indicaron Prasse & Kikano (2008) con el paso de los años la tartamudez en algunos afectados tiende a hacerse más leve, incluso sin ningún tratamiento o intervención. se infiere que las habilidades comunicativas que se van adquiriendo con la edad y algunos cambios en el funcionamiento del cerebro podrían impactar de forma positiva.

Para finalizar, se debe señalar que la tartamudez persistente del desarrollo es un trastorno muy complejo y desconcertante, que puede llegar a ser incapacitante, además de presentar características únicas que pueden confundir tanto al afectado como al profesional, como por ejemplo las fluctuaciones donde la tartamudez puede aumentar o disminuir dependiendo del día, actividad, cansancio físico y mental e interlocutor, sin que

hasta la fecha se disponga de una respuesta definitiva a estos fenómenos tan interesantes (Maguire et al., 2012; Alm, 2021).

Etiología

La etiología es el estudio de las causas de una enfermedad o trastorno, ésta es de vital importancia ya que facilita la investigación de tratamientos más específicos y por lo tanto más efectivos.

Si bien es cierto, la tartamudez ha estado presente en todas las culturas a lo largo de la historia, aún hoy en día se desconoce la causa exacta que la provoca (Maguire et al., 2020).

Es así como el origen de la tartamudez ha dado lugar a múltiples teorías y cada una de ellas basada desde las diferentes perspectivas de una determinada disciplina, de este modo se dispone de hipótesis que se plantearon desde la psicología, patología del lenguaje, lingüística, biomecánica y neurociencias (Alm, 2021; Neef et al., 2015; Perez & Stoeckle, 2016).

Históricamente, la tartamudez se consideraba que era secundaria a anomalías físicas de la laringe y la lengua, sin embargo, los tratamientos quirúrgicos y químicos centrados en estas zonas anatómicas no mejoraron los síntomas, no fue hasta principios del siglo XX que Orton y Travis conceptualizaron la tartamudez como una anomalía cerebral (Maguire et al., 2020).

Los mismos postularon que podía surgir de una actividad cerebral anormal, lo que dio lugar a nuevas teorías sobre la etiología de la tartamudez (Maguire et al., 2020).

Por lado, la teoría psicoanalítica intentó explicar que la tartamudez se debía a una necesidad neurótica del inconsciente, el cual se satisface con un conflicto oral no resuelto durante las primeras interacciones entre padres e hijos, esto provocó que lamentablemente se aumentara el estigma (Maguire et al., 2020).

Igualmente, desde hace ya unas décadas los expertos del tema dejaron atrás los estudios y antiguas teorías estrictamente conductistas, psicoanalíticas y psicológicas como posibles causantes de la tartamudez (Adrover et al., 2020; Sangorrín, 2005).

Por otro lado, pese a los grandes avances de los últimos años, se debe señalar que aún hoy en día, se desconoce la etiología exacta de la tartamudez, sin embargo, se piensa que tiene un origen multifactorial donde se han relacionado factores biológicos,

fisiológicos, lingüísticos y psicosociales, los cuales pueden contribuir de diferente forma y magnitud al desencadenar cambios estructurales y funcionales en diversas zonas del cerebro implicadas con el trastorno (Burak et al., 2015; Maguire et al., 2021; Perez & Stoeckle, 2016; Rautakoski et al., 2012; Rojo & Castillo, 2012).

Ya en los últimos 30 años, los estudios sobre la neurobiología y neurofisiología de la tartamudez han mejorado enormemente la comprensión de los posibles mecanismos que producen (Alm, 2021; Neef et al., 2015).

Es así como las hipótesis basadas en las neurociencias han ganado terreno dentro de las posibles causas de la tartamudez, donde se han incluido en la génesis del trastorno a varias alteraciones cerebrales como una estructura hemisférica dominante aberrante, disfunción de los ganglios basales, desregulación de los niveles de dopamina, un síndrome de desconexión, redes de sincronización cerebral anormales o una integración sensoriomotora alterada que en la mayoría de las ocasiones se interrelacionan entre sí (Maguire et al., 2020; Maguire et al., 2021; Neef et al., 2015).

Es por ello que en la actualidad la tartamudez persistente del desarrollo se le considera como un trastorno del neurodesarrollo provocado en parte por un dominio incompleto de los centros primarios del habla en el cerebro (Maguire et al., 2020).

Si bien es cierto, su etiología es muy compleja y probablemente multifactorial, la misma involucra aspectos de genética, desarrollo anormal de los ganglios basales, alteraciones de tractos de sustancia blanca y posiblemente otras estructuras cerebrales (Maguire et al., 2021).

Además, se postula a raíz de la gran evidencia disponible, que se presentan alteraciones en algunos circuitos dopaminérgicos de los ganglios basales, así como concentraciones anormalmente aumentadas del neurotransmisor dopamina en dichas estructuras (Turk et al., 2021).

Es así como en apoyo de la implicación de los ganglios basales y alteraciones en los niveles de dopamina en la tartamudez que se ha propuesto que los antagonistas de los receptores D2 de la dopamina como el haloperidol y la risperidona pudieran ser eficaces en el tratamiento de la tartamudez (Maguire et al., 2021).

Por consiguiente y dado que el fin de este trabajo de investigación es analizar los abordajes farmacológicos en las personas adultas con tartamudez persistente del desarrollo

es que se decide desarrollar y ahondar en los apartados genéticos, alteraciones neurobiológicas y neurofuncionales, así hipótesis de la dopamina y su relación con los ganglios basales, dejando de lado otros aspectos no menos importantes de la etiología del trastorno.

Por último, dicha hipótesis de la dopamina se considera como una nueva potencial clave biológica en el tratamiento eficaz y efectivo de la tartamudez (Kaminski et al., 2018).

Hipótesis dopaminérgica de la tartamudez

Dopamina

La dopamina es uno de los principales neurotransmisores catecolaminérgicos del sistema nervioso central y su nivel en los ganglios basales está bien regulado a través de varios mecanismos en los que participan las neuronas y los astrocitos (Adrover et al., 2020).

Es así como la hipoactividad o hiperactividad de la dopamina pueden conducir a una inhibición o desinhibición general de las conductas motoras, provocando una serie de trastornos del control del movimiento, como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el síndrome de Tourette y la tartamudez persistente del desarrollo (Alm, 2004; Turk et al., 2021)

Funciones de la dopamina

Desde hace tiempo se reconoce la importancia crítica del sistema dopaminérgico para una serie de funciones cerebrales, Sin embargo, se debe aclarar que las funciones exactas de la dopamina han sido difíciles de descifrar Desde hace tiempo se reconoce la importancia crítica del sistema dopaminérgico para una serie de funciones cerebrales. Sin embargo, aclarar las funciones exactas de la dopamina ha sido difícil (Alm, 2021).

La misma participa en las actividades de muchos circuitos cerebrales, incluidos los que controlan el movimiento, la cognición y las emociones entre otros, Curiosamente, aunque la dopamina está involucrada en una gran variedad de funciones, la mayor parte de la misma es liberada principalmente por dos subpoblaciones de neuronas ubicadas en la sustancia negra pars compacta (SNc) y el área tegmental ventral (VTA), además este sistema dopaminérgico cerebral está vinculado en gran medida a los ganglios basales (Alm, 2021; Turk et al., 2021).

Dopamina en la tartamudez

La idea de una desregulación del sistema dopaminérgico en la tartamudez persistente del desarrollo encuentra apoyo en los estudios donde se ha utilizado la tomografía por emisión de positrones (PET), se comprobó que al iniciar la producción del habla se produjo un aumento de la captación de 6-FDOPA en la cola ganglio caudado izquierdo, el hipotálamo derecho, la corteza prefrontal medial, corteza orbital profunda, la corteza insular y auditiva, lo que indicó una asociación con un hipometabolismo del estriado, esto estaría mediado por una excesiva actividad dopaminérgica, además se demostró también que los medicamentos que actúan bloqueando la dopamina producen un aumento de dicho metabolismo (Maguire et al., 2020) y (Shaygannejad et al., 2013).

Es así, como la dopamina puede desempeñar un papel central en la etiología de la tartamudez, según (Maguire et al., 2019) estudios anteriores indicaron que la tartamudez puede estar asociada con niveles cerebrales elevados de dopamina en las áreas antes mencionadas y esta sería la razón por la que los medicamentos antagonistas de la dopamina tienen eficacia en la mejora de los síntomas de la tartamudez.

Los astrocitos y dopamina en la tartamudez

Los astrocitos son células de aspecto estrellado que pertenecen a la neuroglia del sistema nervioso central, desempeñan un sinnúmero de funciones que incluyen la regulación de la concentración extracelular de iones, regulación de neurotransmisores, regulación de la barrera hematoencefálica, además están involucrados en la excitabilidad neuronal y la plasticidad sináptica (SheikhBahaei et al., 2018) y (Turk et al., 2021).

Estudios recientes han sugerido que además de sus efectos neuroreguladores, pueden modular directamente los circuitos motores e impactar en comportamientos complejos (SheikhBahaei et al., 2018).

Si bien es cierto, el papel exacto de los astrocitos de dichos circuitos motores sigue siendo esquivo, si se reconocen características claves donde se proporciona evidencia de su importancia, ya que están involucrados en la liberación de gliotransmisores y modulación de la actividad neuronal en diferentes partes del sistema nervioso central (Marina et al., 2018) y (Turk et al., 2021).

Además, una de las principales funciones de los astrocitos a nivel cerebral es mantener un nivel de homeostasis, este objetivo lo logran a través de la regulación de las

concentraciones de neurotransmisores extracelulares (SheikhBahaei et al., 2018) y (Turk et al., 2021).

Asimismo, se sabe que la dopamina tiene una serie de mecanismos de recaptación para regular sus niveles extracelulares, además de las neuronas, los astrocitos también expresan la proteína transportadora de dopamina (DAT) que recicla la dopamina de vuelta a la célula, y la catecol O metiltransferasa (COMT) y la monoamina oxidasa (MAO) que descomponen la dopamina en metabolitos (Asanuma et al., 2014) y (Turk et al., 2021).

Cabe recalcar que, aunque el papel de los astrocitos en la patogénesis de la tartamudez aún no está bien definido, un estudio reciente sugirió que los efectos de los fármacos bloqueadores de los receptores de la dopamina D2 en relación al aumento de la fluidez del habla en las personas que padecen de dicho trastorno se debe principalmente a un incremento del metabolismo de los astrocitos en el estriado (G. A. Maguire et al., 2021) y (Turk et al., 2021).

De acuerdo con esta hipótesis, la hipoactividad de los astrocitos estriatales provocado por una elevada concentración de la dopamina en los circuitos dopaminérgicos de los ganglios basales podría ser uno de los mecanismos que relacionados en la tartamudez , ya que el exceso de dopamina disminuye la actividad de dichas células (Han et al., 2019), (Maguire et al., 2021) y (Turk et al., 2021).

Por otro lado, se requieren de más estudios para identificar el principal gliotransmisor liberado por los astrocitos involucrado en la afectación de los circuitos de producción del habla, así como dilucidar mejor cómo estas células especializadas regulan a las neuronas estriatales, los circuitos dopaminérgicos y las conductas de vocalización (Yu et al., 2018), (Maguire et al., 2021) y (Turk et al., 2021).

Para concluir , el entendimiento de la participación de las células astrogliales en estos circuitos podría proporcionar un objetivo terapéutico adicional para los trastornos que afectan el control motor de la producción del habla, como lo es la tartamudez persistente del desarrollo (Maguire et al., 2021) y (Turk et al., 2021) .

Receptores de la dopamina

La dopamina desempeña un papel crucial en muchas vías biológicas y puede estimular diferentes tipos de receptores (Kaminski et al., 2018).

En la actualidad, se diferencian cinco tipos de receptores de dopamina, que pertenecen a dos familias: La familia D1-like (receptores D1 y D5) y la familia D2-like que incluye los receptores D2, D3 y D4 y básicamente, todos los efectos fisiológicos de la dopamina están mediados por estos cinco subtipos de receptores (Alm, 2021) y (Kaminski et al., 2018).

Ambas familias comprenden una clase de receptores que se acoplan a las proteínas G y la dopamina es el ligando endógeno primario, de hecho, se disponen de estudios recientes basados en técnicas moleculares donde se han aportado datos que sugieren que cada tipo de receptor de dopamina tiene diversas funciones biológicas y repercusiones en el equilibrio neurológico (Kaminski et al., 2018)

Los dos subtipos dominantes de receptores son los receptores D1 y D2, con un nivel de 10 a 100 veces superior al de los demás receptores, además los D1 y D2 tienen efectos opuestos en las neuronas de proyección estriatal, siendo el receptor D1 excitatorio haciendo que aumente la probabilidad de disparo, mientras que el receptor D2 tiene un efecto inhibitorio, disminuyendo la probabilidad de activación (Alm, 2021).

La mayor expresión de los receptores D1 y D2 se ha registrado en el estriado dorsal, que consiste en el núcleo caudado y el putamen, además el cuerpo estriado contiene la mayor magnitud de receptores de dopamina que cualquier otra parte del cerebro (Alm, 2021).

Los receptores D2 se expresan también en el núcleo accumbens, otras áreas de los ganglios basales y el área tegmental ventral, (Kaminski et al., 2018).

Tanto los receptores D1 como los D2 se expresan como receptores postsinápticos; sin embargo, el receptor D2 también regula la liberación de dopamina actuando como autorreceptor presináptico en el estriado, esta asa de retroalimentación implica que los fármacos dirigidos al receptor D2 pueden tener efectos complejos, ya que los mismos pueden actuar tanto a nivel pre o postsináptico (Alm, 2021).

Cabe señalar que hay una pequeña diferencia en la secuencia de aminoácidos de los receptores D2 post y presinápticos, lo que puede dar lugar a una afinidad pre y postsináptica algo diferente para distintos fármacos (Alm, 2021).

A su vez, los receptores D4 se localizan especialmente en el hipocampo y la corteza cerebral frontal y su afectación se asocia a muchas enfermedades neurológicas como la

esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y el trastorno bipolar, además llama la atención que los genes de cada tipo de receptor están situados en cromosomas distintos (Kaminski et al., 2018).

Es digno indicar que desde los años 50 del siglo pasado, se comenzaron a probar diversos fármacos que modulaban la función dopaminérgica, sobre todo se utilizaron los antagonistas de los receptos D2 de la dopamina para el tratamiento de la tartamudez (G. A. Maguire et al., 2012b).

Fenómeno de la remisión espontánea en la tartamudez

Se sabe que el inicio típico de la tartamudez se da fundamentalmente entre los dos años y medio a tres años de vida, esto está seguido posteriormente por una alta tasa de recuperación espontánea durante los siguientes años (Busto,2007).

Una revisión de los datos publicados con respecto a la evolución en el tiempo de varios cambios en el desarrollo del sistema nervioso señala la posibilidad de que las modificaciones en el número de los receptores D2 de la dopamina en el estriato pudiera ser un importante factor subyacente en la tartamudez (Sugathan & Maruthy, 2021), (Alm, 2004) y (Maguire, Yeh, & Ito, 2012).

Un aspecto importante del neurodesarrollo es la densidad de los receptores de la dopamina en el estriato, es así como el número de receptores D2 tiene su pico máximo alrededor de los dos años de edad y desciende rápidamente durante la infancia. Además, (Alm, 2004) sugirió que una baja proporción de los receptores D1 en relación a los receptores D2 en el putamen podría ser un aspecto crucial para el inicio de la tartamudez.

Además, llama la atención que este curso temporal de la densidad de los receptores D2 es muy similar a la edad de inicio y recuperación de la tartamudez, lo cual podría ser un indicio de una relación directa entre la alta densidad de estos receptores con el trastorno (Alm, 2004).

Algunos estudios sugieren que el número de receptores D1 tendría un pico máximo más tardíamente que los receptores D2, alrededor de los 3 años, además los receptores D1 disminuyen en cantidad más lentamente durante la infancia, esto ocasionaría que la proporción más baja de receptores D1 en relación a los receptores D2 sería cuando los receptores D2 hacen el pico máximo el cual es alrededor de los 2 años de edad y

posteriormente la proporción de receptores D1/D2 aumentaría a medida que el niño crece (Busto, 2007).

Según el modelo de funcionamiento de los ganglios basales, la vía indirecta es la que produce una inhibición de los patrones de movimientos mientras que la vía directa es la que facilita dichos patrones, es así como el equilibrio de la densidad de los receptores D1 y D2 puede ser crucial, ya que si se produce un aumento de los receptores D2, estos podrían reducir la inhibición de la vía indirecta, lo que podría desencadenar en problemas en la planeación de la ejecución de movimientos voluntarios (Alm, 2004).

Este fenómeno indicaría que al haber un alto nivel de receptores D2 se produciría una disminución de la inhibición cortical difusa brindada por la vía indirecta de los ganglios basales desde el estriato; mientras que un bajo nivel de receptores D1 provocaría señales de activación más débiles desde la vía directa hacia la corteza (Alm, 2004).

Es así como una baja proporción de los receptores D1/D2 resultaría en una mala relación ruido/señal en la salida de los ganglios basales hacia la corteza, esto a su vez provocaría señales débiles y una baja inhibición difusa en el área motora suplementaria que llevaría a una activación alterada de los segmentos del habla y simultáneamente se aumentaría el riesgo de que se produzcan movimientos involuntarios, además se demostró que la proporción entre los receptores de la dopamina D1 y D2 tiende a ser menor en los varones que en las niñas, con lo cual podría influir en la incidencia y prevalencia de la tartamudez según el sexo (Alm, 2004) y (Busto, 2007).

Es así como (Alm, 2004) y (Busto, 2007) indicaron que este patrón puede ser un factor determinante relacionado al inicio de los síntomas de la tartamudez y en muchos casos a su posterior remisión espontánea.

Esta proposición es apoyada por datos que indican que la medicación con bloqueadores de los receptores de la dopamina D2 tiene mayores efectos en la fluidez de niños con tartamudez en comparación a los adultos que tienen este mismo trastorno, por otro lado, como sostiene (Alm, 2004) la tartamudez de inicio más tardío no estaría tan directamente relacionada a este mecanismo.

Otro aspecto de los ganglios basales que podría estar relacionado con los cambios del desarrollo es el nivel de la enzima tirosina hidroxilasa (TH), la misma es el factor que limita la velocidad de síntesis de la dopamina y según algunos estudios se ha reportado de

una pronunciada elevación de los niveles de esta enzima en el putamen durante la primera infancia, los cuales posteriormente disminuirían progresivamente a niveles del adulto en la adolescencia, esto se podría traducir en una producción aumentada de dopamina en estas áreas durante la infancia (Alm, 2004).

En conclusión, según Alm (2004) y (Busto, 2007) indicaron que el patrón típico de inicio temprano y recuperación espontánea de la tartamudez podría estar ampliamente relacionado a un período natural del desarrollo del sistema dopaminérgico de los ganglios basales, el cual en la actualidad no se ha aclarado o dilucidado en su totalidad.

La variabilidad situacional de la tartamudez

Sin lugar a dudas, es a menudo sorprendente para el oyente y misteriosa para la persona con este trastorno.

La tartamudez se caracteriza por su típica variabilidad de los síntomas, ya que esta puede cambiar en severidad de una situación a otra o de un día a otro (Beeler & Kisbye Dreyer, 2019) y (Alm, 2021) y (Constantino et al., 2016).

Este fenómeno es muy interesante y sin saber a ciencia cierta las razones, se han descritos dos fenómenos que podrían ser de relevancia para esta variabilidad, el primero se describe en la revisión de (Jin & Costa, 2015), los cuales indicaron que la iniciación de cada secuencia motora puede estar asociada con descargas de neuronas dopaminérgicas específicas ubicadas en la sustancia negra compacta (SNc) y la segunda de acuerdo al razonamiento de (Beeler & Kisbye Dreyer, 2019) donde postularon que la liberación de la dopamina ocurre cuando hay una descarga convergente desde la SNc a diferentes partes del cerebro en forma sincrónica y en consenso.

Es así, que la liberación de la dopamina puede describirse como intrínsecamente dinámica y variable, donde depende de la situación específica y del estado emocional de la persona (Alm, 2021).

Por último, (Beeler & Kisbye Dreyer, 2019) apuntaron que la dinámica de la liberación de la dopamina desde el SNc y el VTA durante el habla es la principal base neural para la variabilidad situacional de la tartamudez.

Núcleos o ganglios de la base

La importancia de describir estas estructuras radica en que están estrechamente relacionadas con la etiología y líneas de tratamiento farmacológico en la tartamudez.

Si bien es cierto, en la actualidad se sabe que el modelo tradicional y sus vías unidireccionales representan una simplificación de su función, su entendimiento resulta fundamental para el estudio de muchas enfermedades o trastornos como por ejemplo la tartamudez (Ospina et al, 2017).

Los ganglios basales, hacen referencia a un grupo de núcleos subcorticales que cumplen funciones muy importantes en el control motor, emocional y cognitivo, además se encuentran sumamente entrelazados a la corteza cerebral (Avecillas, 2017).

Los ganglios basales incluyen las siguientes estructuras que se encuentran interconectadas entre sí: el cuerpo estriado que lo componen el núcleo caudado y el putamen, el globo pálido (se divide en segmento externo e interno), el núcleo subtalámico y la sustancia negra (se divide en parte reticular y parte compacta), además los mismos se encuentran bajo la influencia de otros núcleos tales como el tálamo, núcleo rojo, núcleos cerebelares y núcleo pedunculopontino, entre otros (Avecillas, 2017).

El principal núcleo de recepción de la información es el estriado, que recibe proyecciones excitatorias desde casi toda la corteza cerebral pero especialmente desde la corteza sensorio-motora y frontal, además, la parte ventral del estriado recibe conexiones de la amígdala, la cual integra las funciones relacionadas a las emociones y la recompensa (Ávila & Bueno, 2014; Busto, 2007).

Por otro lado, el Globo pálido (segmento interno) es el principal núcleo de salida y envía proyecciones a través de los núcleos del tálamo ventral y lateral hacia la mayoría de las áreas corticales del lóbulo frontal (Busto, 2007).

Esta arquitectura apunta a que los ganglios basales forman parte de amplios circuitos (circuitos cortico-ganglios basales-tálamo cortical) y su funcionamiento no adecuado se encuentra asociado a varios trastornos entre los cuales se encuentra la tartamudez persistente del desarrollo (Chang & Guenther, 2020; Busto, 2007).

Se sabe que el estriado tiene proyecciones hacia el globo pálido a través de dos vías: la directa y la indirecta, sin embargo, se debe señalar que existe una tercera vía que se conoce como la vía hiperdirecta, sin proyecciones hacia esta estructura (Chang & Guenther, 2020).

La vía indirecta incluye el globo pálido externo y el núcleo subtalámico, y de este último hacia el globo pálido interno y la sustancia negra reticulada (Avecillas, 2017).

Es así como todas las proyecciones desde el estriado al globo pálido segmento externo e interno son inhibitorias, mientras que las proyecciones desde la corteza, el núcleo subtalámico y el tálamo son excitatorias (Avecillas, 2017).

Mientras tanto, la vía directa involucra al estriado, la sustancia negra parte reticular, tálamo y finalmente a las áreas corticales (Ávila & Bueno, 2014; Avecillas, 2017).

Estas vías modulan la actividad de las áreas corticales frontales ya que reciben señales desde numerosas partes de la corteza cerebral y el sistema límbico, las mismas envían proyecciones principalmente a la corteza frontal (Busto, 2007).

Además, mantiene una estrecha relación con el área motora suplementaria (AMS) y presentan un papel fundamental en la automatización de las secuencias motoras rápidas como el habla (Busto, 2007).

La función motora principal de los ganglios basales consiste en inhibir de forma difusa la actividad en las áreas frontales motoras de la corteza cerebral a través del tálamo, además de realizar una activación focal de la acción deseada por medio de sus vías directas e indirectas (Busto, 2007).

Por otro lado, a nivel del estriado la reducción del suministro de dopamina (DA) produce hiperactividad de las neuronas de la vía indirecta, en la cual predominan receptores de dopamina D2, en cambio, la vía directa predomina más los receptores de la dopamina D1 (Avecillas, 2017).

Además, el estriado recibe un importante estímulo dopaminérgico de la sustancia negra compacta, esencial para el balance de las vías directa e indirecta, asimismo, se sabe que la dopamina tiene un efecto excitador sobre la vía directa y un efecto inhibitorio sobre la vía indirecta, es así como la dopamina disminuye el efecto inhibitorio de la vía indirecta, haciendo posible la ejecución de los movimientos (Ávila & Bueno, 2014).

Este delicado sistema encargado de automatizar secuencias de movimientos se puede ver alterado por una desregulación en los receptores y niveles de dopamina provocando como resultado los síntomas típicos de la tartamudez (Maguire et al, 2020).

Asimismo, una gran cantidad de investigadores en el tema han reconocido que la tartamudez está asociada al menos en parte a una actividad disfuncional de los ganglios basales (Chang & Guenther, 2020; Giraud et al, 2007).

Lo anterior es respaldado por diferentes estudios de imagenología cerebral.

Según Maguire, Yeh, & Ito, (2012) y Riley, Maguire, Franklin & Ortiz, (2001) las personas con tartamudez presentaron diferencias en la química cerebral, más concretamente un exceso de dopamina en el estriato del cerebro, ellos postularon que esto ocasiona alteraciones en los circuitos del habla que pueden originar la tartamudez.

Los mismos investigadores indicaron que los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) en las personas con tartamudez demostraron un metabolismo de la glucosa anormal en áreas corticales del habla y el estriato, además de irregularidades metabólicas en la corteza prefrontal medial, corteza profunda orbital, corteza insular, amígdala, corteza auditiva y la cola del núcleo caudado (Maguire et al, 2012; Riley, Maguire, Franklin & Ortiz, 2001).

Estudios realizados con resonancia magnética funcional correlacionaron la severidad de la tartamudez con la actividad de los ganglios basales y además demostraron que esta actividad fue modificada por medicamentos anti dopaminérgicos, que a su vez reflejaron un mejoramiento en la producción del habla y por lo tanto una disminución de la tartamudez (Langari et al, 2021; Giraud et al, 2007; Kell et al, 2009).

Se determinó que los cambios más importantes de la sustancia gris en las personas con tartamudez se produjeron en áreas del putamen bilateral, núcleo caudado izquierdo y el tálamo, siendo estas dos primeras estructuras parte de los ganglios basales que están como anteriormente se ha escrito, involucrados en la elección, iniciación y realización de los movimientos voluntarios (Langari et al, 2021; Watkins, Smith, Davis & Howell, 2008).

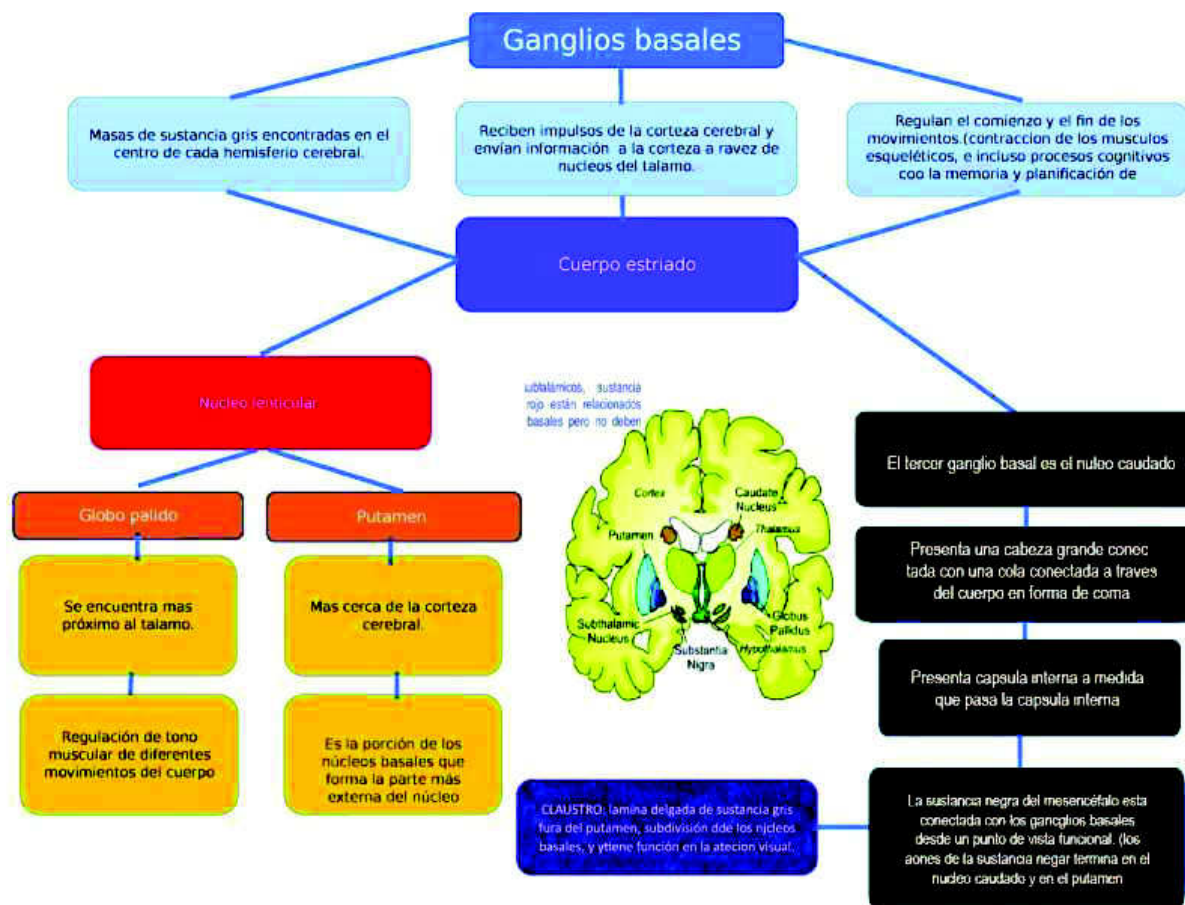
Además, estos cambios en la anatomía y función de las estructuras de los ganglios basales (el putamen, núcleo caudado, sustancia negra, núcleo subtalámico) han sido ampliamente asociados con la presencia de la tartamudez (Etchell et al, 2018; Grinager, 2004; Kell et al, 2009).

Diversos estudios de neuroimagen funcional del cerebro encontraron diferencias específicas en el putamen, se encontró una actividad neural aumentada en el putamen bilateral y núcleo caudado izquierdo, además se observó que el putamen es la estructura de los ganglios basales frecuentemente involucrada en la tartamudez (Etchell et al, 2018; Kell et al, 2009).

Por último, las alteraciones en los ganglios basales que han sido especificadas en una gran variedad de estudios son de suma importancia por ser parte de un circuito motor descrito como “circuito cortico-ganglios basales-tálamo-cortical”, el cual atraviesa el putamen y tiene una trayectoria hacia el área motora suplementaria que encuentra ampliamente involucrada en la tartamudez (Etchell et al, 2018; Lu et al, 2010).

Figura 2

Estructura de los Ganglios Basales



Nota. La figura muestra la estructura de los ganglios basales. Tomado de SpotlightMed (2021).

Neurotransmisores implicados en la fisiología de los ganglios basales

La función final de cada núcleo o ganglio depende del neurotransmisor utilizado, en general se puede considerar que existen núcleos excitadores y núcleos inhibidores (Ospina et al, 2017).

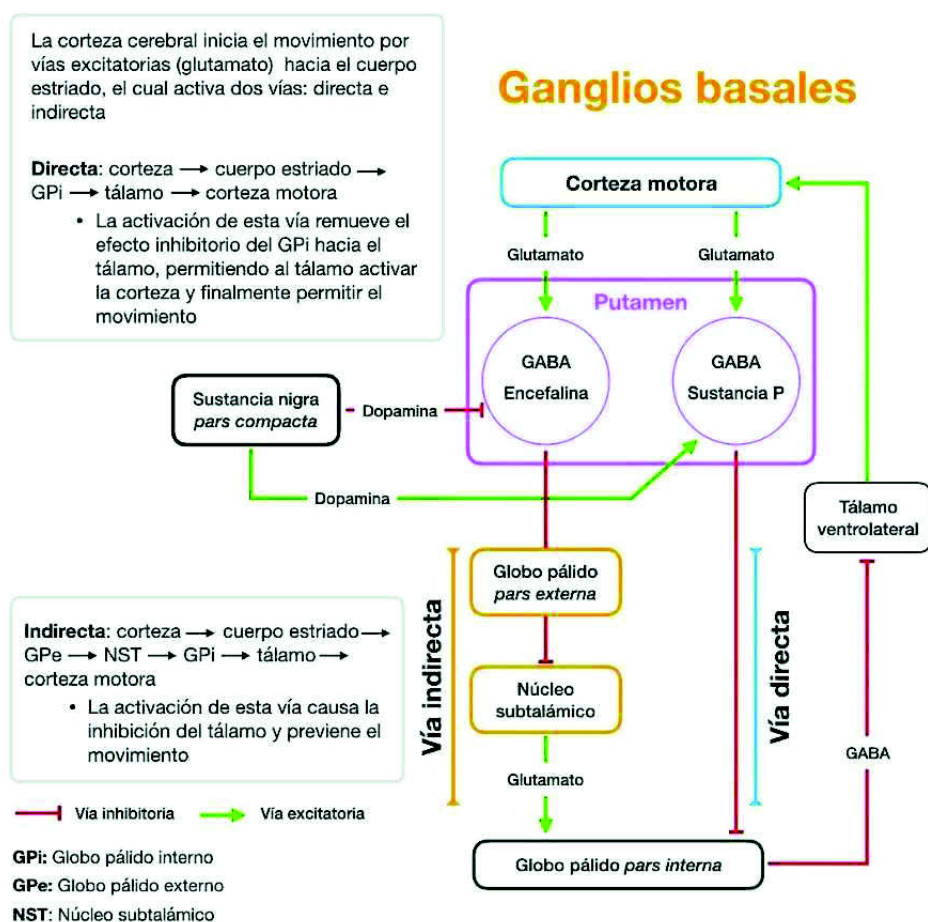
El núcleo estriado no expresa únicamente receptores para dopamina; posee también receptores para glutamato, acetilcolina, ácido γ -aminobutírico (GABA), adenosina, histamina, neuropéptido Y, somatostatina y óxido nítrico, entre otros (Ospina et al, 2017).

Todos estos neurotransmisores interactúan para modular la respuesta inhibitoria final del núcleo estriado; por ejemplo, los receptores de adenosina tipo 2A se unen a los receptores de dopamina tipo D2 y antagonizan la función de éstos últimos, de la misma forma, el ácido γ -aminobutírico (GABA) no es el único neurotransmisor liberado por el núcleo estriado, se sabe que este núcleo expresa endocannabinoides, que interactúan en la plasticidad neuronal y ayudan a modular los mensajes excitatorios provenientes de la corteza (Ospina, García et al, 2017).

Por último, la dopamina que se sintetiza en la sustancia negra pars compacta del mesencéfalo es el neurotransmisor mejor representado en la fisiología de los ganglios de la base y dependiendo de los tipos de receptores dopaminérgicos, pueden aumentar o reducir su función (Ospina, García et al, 2017).

Figura 3

Funcionamiento de los Ganglios Basales



Nota. La figura muestra el funcionamiento de los ganglios basales. Tomado de SpotlightMed.. (2021).

Circuito cortico-ganglios basales-tálamo cortical en la tartamudez

La tartamudez es un trastorno del habla, cuyos síntomas principales se manifiestan como una pérdida intermitente del control volitivo de los movimientos del habla, lo que da lugar a diversas formas de interrupción y anomalías motoras del habla (Alm, 2021).

La misma se presenta como un trastorno de la ejecución motora, si bien se han logrado grandes avances en las últimas décadas, aún todavía la comprensión de sus causas nucleares es en el mejor de los casos fragmentaria (Alm, 2021).

En un estudio reciente, Chang & Guenther (2020), indicaron que la principal alteración subyacente en la tartamudez es un mal funcionamiento del circuito “cortico-ganglios basales-tálamo- cortical” el cual es el responsable de iniciar los programas motores del habla.

Los mismos investigadores postularon que las alteraciones o disfunciones en cualquiera de las tres áreas que componen el circuito (ganglios basales propiamente dichos, proyecciones axonales entre la corteza cerebral, ganglios basales/tálamo y alteraciones en el procesamiento cortical) podrían estar involucrados en los mismos síntomas de la tartamudez (Chang & Guenther, 2020).

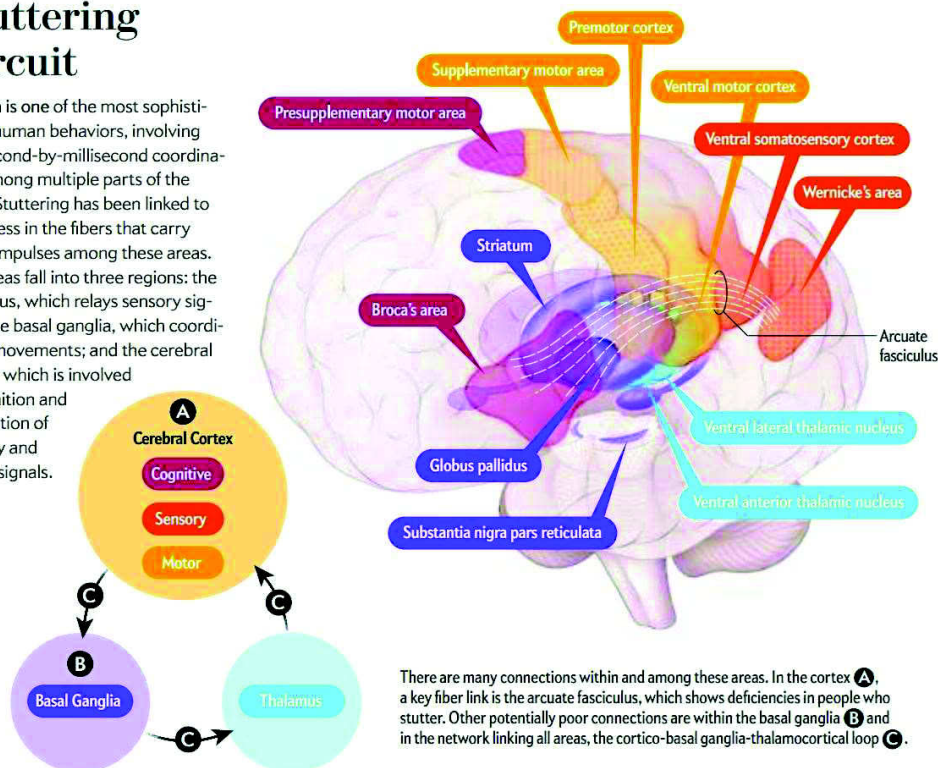
Estos hallazgos podrían estar respaldados por Alm (2021), quien indicó que se debe considerar la posibilidad de que los patrones del habla que se manifiestan como tartamudez, sean producidos por mecanismos neuronales diferentes, debido a la complejidad del sistema de circuitos cerebrales, no debería sorprender que las alteraciones se presenten desde diferentes áreas y mecanismos (Alm, 2021).

Figura 4

Circuito de la Tartamudez

Stuttering Circuit

Speech is one of the most sophisticated human behaviors, involving millisecond-by-millisecond coordination among multiple parts of the brain. Stuttering has been linked to weakness in the fibers that carry nerve impulses among these areas. The areas fall into three regions: the thalamus, which relays sensory signals; the basal ganglia, which coordinates movements; and the cerebral cortex, which is involved in cognition and integration of sensory and motor signals.



Nota. La figura muestra el Circuito de la Tartamudez. Tomado de Denworth (2021).

Otras estructuras involucradas

Primero que todo se debe recalcar que gran parte de la dificultad para comprender el origen de la tartamudez radica en que no se entiende en su totalidad el funcionamiento de los mecanismos del habla normal (Frankford et al, 2021) y (Manaut, 2005).

Se han realizado una gran cantidad de estudios con diferentes métodos y aparatos, entre los que se encuentran la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), El magneto encefalografía (MEG), resonancia magnética funcional (fMRI), el tensor de difusión (DTI), la Morfología Basada en Voxel (VBM) y el modelo DIVA del habla.

A partir de estos estudios se han recabado otras estructuras y alteraciones que tienen relación estrecha con la tartamudez y las cuales no se describieron en los apartados anteriores.

Los estudios de neuroimagen han demostrado una gran cantidad de diferencias anatómicas y funcionales en el cerebro de las personas con tartamudez, se han descritos dichas diferencias se relacionan con la asimetría en hemisferios cerebrales, corteza orbitofrontal izquierda, circunvoluciones cerebrales extras, reducciones en la sustancia blanca involucrada en áreas del lenguaje y articulación, regiones auditivas primaria y de asociación, anormalidades en el cuerpo calloso, disfunciones en el área motora suplementaria, organización anómala del cerebelo, además de diferencias en la sustancia blanca y gris cortical y subcortical respectivamente (Sander & Osborne, 2019; Ingham et al, 2018; (Koenraads et al, 2020); (Chang et al, 2019b); Cler et al, 2021; Busan, 2020; Sitek et al, 2016; Boley et al, 2021; Alm, 2021; Shojaeilangari et al, 2021).

Por último, aún no se tiene total claridad sobre si estas diferencias anatómicas y funcionales son por causa de la tartamudez o más bien una adaptación a la misma en el cerebro adulto (Sander & Osborne, 2019; Ingham et al, 2018; Koenraads et al, 2020b; Chang et al, 2019b; Pérez & Stoeckle, 2016a).

Genética

La genética es el estudio científico de los genes y se encarga de comprender la herencia biológica que se transmite de una generación a otra, es de utilidad en la tartamudez ya que puede responder preguntas sobre las posibles causas del trastorno, así como ser de suma importancia para el desarrollo de tratamientos más eficaces y efectivos (Frigerio et al., 2019) y (Jo & Yairi, 2011).

Asimismo, se sabe desde hace muchos años que la tartamudez se presenta más frecuentemente en familias y al igual que una gran proporción de trastornos del neurodesarrollo, esta afecta a más hombres que mujeres (Frigerio et al., 2019), (Kleinow, 2015) y (Frigerio & Drayna, 2017).

Si bien es cierto, las causas subyacentes de la tartamudez se han especulado desde la antigüedad, en las últimas cuatro décadas, la evidencia de la participación de factores genéticos en este trastorno se han acumulado incesantemente, además desde la década de

1930, la investigación ha respaldado una base genética cada vez más sólida de la misma, donde en años más recientes se han comenzado a identificar lugares específicos en los cromosomas de los genes que pueden estar involucrados en el trastorno (Frigerio et al., 2019), (Perez & Stoeckle, 2016), (Frigerio & Drayna, 2017) y (Drayna & Kang, 2011).

Ahora bien, aunque se disponen de estos datos sólidos sobre la participación de factores genéticos, hay numerosos elementos que complican el análisis, entre ellos una alta proporción de recuperación espontánea del trastorno, una etiología genética heterogénea y la probabilidad de factores no genéticos adicionales en su origen (Frigerio et al., 2019), (Frigerio & Drayna, 2017), (Drayna & Kang, 2011) y (Howell, Davis, & Williams, 2008).

Igualmente, y como lo indicaron (Frigerio & Drayna, 2017) se han realizado numerosas investigaciones para entender mejor los factores hereditarios en la tartamudez, dentro de los cuales están estudios epidemiológicos, de estimación de la heredabilidad, ligamientos o vinculaciones familiares y búsqueda de genes.

Por otro lado, se evidencia una tendencia de género significativa en la incidencia de la tartamudez, la proporción de niños en relación a niñas en la infancia es de dos a uno, las niñas se recuperan más frecuentemente que los niños y es por esto que ya para la edad adulta la proporción cambia a cuatro a uno, además debe señalarse que la mayoría de los afectados (aproximadamente un 80%) se recuperan en la infancia (Kang, 2021) y (Dworzynski, Remington, Rijdsdijk, Howell, & Robert, 2007).

Es así, como desde una perspectiva genética esto podría significar según (Frigerio & Drayna, 2017) que haya una diferencia en el patrón de herencia (transmisión modificada por sexo), ya que las niñas tienden a recuperarse más en la infancia temprana, lo que traduciría una mayor heredabilidad en los niños.

En estudios de familias, se encontró que aproximadamente la mitad de las personas que tartamudean tienen un historia familiar positiva y que es más probable que los hombres padezcan más el trastorno que las mujeres, por otro lado ellas tienen más probabilidades de tener familiares con tartamudez (Frigerio & Drayna, 2017), (Feyda, Drayna, & Kang, 2011) y (Hashim, 2009).

Además, se observó en familias donde la tartamudez está presente que la persistencia es heredable, según Yairi y Ambrose citado en (Hashim, 2009) propusieron que la persistencia y la recuperación del trastorno es transmitida por el mismo gen o genes,

pero que en los individuos en quienes la tartamudez persistía poseían factores genéticos adicionales que impedían su recuperación.

En dos estudios con niños adoptados, los niños que tuvieron padres adoptivos con tartamudez no tuvieron más probabilidad de desarrollar la tartamudez en comparación a los padres adoptivos que no tenían el trastorno (Frigerio & Drayna, 2017).

A su vez según lo indicaron (Frigerio & Drayna, 2017) y (Jo & Yairi, 2011) la severidad está menos determinada por la herencia que el trastorno mismo, sin que se tenga claro aún las razones de este fenómeno.

La incidencia de la tartamudez entre los familiares de primer grado según lo indicaron (Frigerio & Drayna, 2017) y (Jo & Yairi, 2011) es de un 13% aproximadamente, lo cual es sustancialmente más alta que el 5% para la población general.

Entre los hombres con tartamudez, el 9% de sus hijas y el 22% de sus hijos heredaran el trastorno, en tanto que, entre las mujeres con tartamudez, el riesgo de tener hijas e hijos con el trastorno es del 17% y el 36% respectivamente (Manaut, 2005).

Estudios en gemelos y adopción

Los estudios en gemelos y de adopción representan dos enfoques clásicos para estimar la heredabilidad de un rasgo o condición en humanos (Kang, 2021).

En los últimos 40 años se han publicado un total de nueve estudios en gemelos sobre la tartamudez, en los que participaron sujetos de contextos lingüísticos muy disimiles, además los mismos utilizaron diferentes métodos de evaluación, criterios de inclusión, medidas de diagnóstico y métodos estadísticos para estimar la heredabilidad, dado lo cual, estos estudios no son directamente comparables como para la realización de un meta-análisis (Frigerio & Drayna, 2017).

No obstante, estos estudios si tuvieron un papel importante para diferenciar las causas genéticas de las no genéticas, además se han realizado numerosas investigaciones como lo indicó y (Kang, 2021) y (Hashim, 2009) donde se demostró que la tartamudez es más frecuente en los gemelos idénticos que en los fraternos.

Según indicaron (Kang, 2021), (Frigerio & Drayna, 2017) y (Jo & Yairi, 2011) las tasas concordantes entre gemelos fueron suficientemente altas como para proporcionar un apoyo adicional a la perspectiva genética en la tartamudez, no obstante, esto no traduce por el momento resultados definitivos en cuanto al modelo de transmisión, cromosomas

involucrados, genes y factores sexuales que podrían estar involucrados en la expresión del trastorno.

(Kang, 2021) indicó que las investigaciones de gemelos dicen mucho sobre cómo influye la carga genética y el medio ambiente en la etiología de la tartamudez, se compararon las diferencias que existían entre gemelos monocigóticos y dicigóticos donde se presentó una concordancia más alta para los gemelos monocigóticos (63%) en comparación a los gemelos dicigóticos (19%).

Los análisis de gemelos mostraron que a tan temprana edad como a los tres años, las tasas de concordancia con gemelos monocigóticos fueron consecuentemente más altas que en los gemelos dicigóticos, esto sugiere una influencia genética sustancial y poca evidencia de influencia ambiental compartida (Kawai, 2008) y (Dworzynski, Remington, Rijdsdijk, Howell, & Robert, 2007).

Este estudio fue el primero en proveer una evidencia en la cual a edades tan tempranas como a los tres años la tartamudez es heredable, aunque la vasta mayoría de los niños se recuperaron posteriormente, esto sugirió otra vez mas que la vía de este trastorno es genéticamente influenciada en alguna extensión, lo cual fue apoyada por el resultado de que la recuperación de la tartamudez también fue heredable (Dworzynski, Remington, Rijdsdijk, Howell, & Robert, 2007).

Según los estudios en gemelos, se podría postular como lo dice Felsenfeld en (Fedyna, Drayna, & Kang, 2011) que la tartamudez puede ser explicada en un 70% por causas genéticas y en un 30% por causas medio ambientales, esto quiere decir que los genes por sí mismos no explicarían la causa del trastorno, aunque esto no es de sorprender, ya que los genes pueden interactuar con el ambiente y producir sus efectos, además un gen puede no expresarse en la tartamudez a menos que, por ejemplo, haya alguna clase de estrés prenatal en el niño o que el ambiente familiar cree un cierto nivel de presión comunicativa (Hashim, 2009).

Por otro, (Frigerio & Drayna, 2017) indicaron que lo anterior también podría deberse a que no se han encontrado aún más genes relacionados.

Sin embargo, con los datos anteriores se puede afirmar que la tartamudez no está 100% basada en los genes, los factores ambientales representan un papel importante, si bien

al día de hoy no se han determinado y encontrado su papel exacto (Frigerio & Drayna, 2017) y (Jo & Yairi, 2011).

Por otro lado, los estudios de adopción en la tartamudez han sido más limitados y pequeños como para generar conclusiones estadísticamente significativas, a pesar de esto, los autores no encontraron evidencia alguna, de que los niños adoptados por padres con tartamudez se vean afectados por la tartamudez a un ritmo mayor que los niños de la población general, por lo cual estas investigaciones refutaron la hipótesis de que la tartamudez es un comportamiento aprendido, además la ansiedad o actitudes de los familiares hacia el habla no demostraron ser factores etiológicos no genéticos (Kang C. , 2015) y (Frigerio & Drayna, 2017).

Además, gran variedad de estudios ha proporcionado evidencias inconsistentes para un modo particular de herencia ya sea dominante, recesiva o modificada por sexo, en general, si bien la evidencia de los factores hereditarios en la tartamudez es fuerte, es muy probable que sea un rasgo genético muy complejo (Frigerio & Drayna, 2017).

Cabe considerar que los estresores específicos tienen efectos únicos cuando la susceptibilidad genética está presente (Kang, 2021).

En cuanto a las investigaciones de la recuperación y la persistencia de la tartamudez, se sabe que la mayoría de los niños se recuperan espontáneamente del trastorno, pero en una minoría de personas la tartamudez persiste y se vuelve crónica (Feyda, Drayna, & Kang, 2011), además a partir de los estudios de recuperación y persistencia en la tartamudez se dedujeron cuatro conclusiones:

- 1- La recuperación entre mujeres es mayor que en hombres, esto indica que las mujeres requieren de una mayor carga genética para que la tartamudez sea expresada, 2- la persistencia y recuperación son heredables, 3- Se demostró la evidencia de contribuciones poligenéticas tanto en la recuperación como en la persistencia del trastorno y 4- La persistencia y la recuperación de la tartamudez son poco probables que sean trastornos independientes genéticamente (Hashim, 2009) y (Jo & Yairi, 2011).

En cuanto a los estudios de segregación genética, la tartamudez ha demostrado ser familiar y heredable; aunque la información respecto al modo de herencia es muy importante y las investigaciones de segregación genética en las familias son uno de los métodos para probar los diferentes modos de herencia, se han realizado muy pocos estudios

y aunque todos ellos apoyan la participación de componentes genéticos en el trastorno, no se han producido resultados consistentes acerca del modo específico de herencia (Hashim, 2009).

Asimismo, (Frigerio & Drayna, 2017) y (Jo & Yairi, 2011) resaltaron que hay un número de aspectos genéticos que son todavía inciertos, además que la tartamudez tiene rasgos genéticos muy complejos, los cuales no siguen un modo de transmisión estrictamente mendeliana como podría ser la herencia ligada al sexo, herencia autosómica dominante o recesiva.

Genes relacionados a la tartamudez persistente del desarrollo

Estudios de ligamiento o asociación

Son estudios que permiten establecer una relación de enfermedad (genética) entre miembros de una familia.

Al inicio del presente siglo, Nancy Cox (2000) según (Drayna & Kang, 2011) reportó los resultados de los marcadores de ADN para el análisis de la tartamudez, este estudio involucró áreas de ligamiento en los cromosomas 1, 3, 5, 9, 13 y 15. Desde entonces, se han realizado estudios muy prometedores de ligamiento genómico donde se identificaron varias regiones cromosómicas que parecen estar asociadas con la tartamudez.

Se produjo según Shugart y cols (2004) citado en (Drayna & Kang, 2011) una modesta señal para la tartamudez en locus del cromosoma 18, Riaz y cols (2005) demostró en un estudio con familias de Paquistán, América del Norte, Reino Unido y otros afectados de descendencia asiática, una señal de ligamiento poderosa en el cromosoma 12, otro estudio realizado en una familia numerosa de Camerún evidenció un ligamiento en el cromosoma 1 (Feyda, Drayna, & Kang, 2011) (Hashim, 2009) y (Kang, y otros, 2010).

Además, se dispone de estudios donde indican que la tartamudez puede resultar de la contribución de varias combinaciones de cromosomas, tales como el 2, 7, 9, 12, 15 y 21 (Hashim, 2009) y (Jo & Yairi, 2011).

También es muy interesante que otros análisis encontraran dos posibles rutas genéticas en la tartamudez, la primera, fue un aumento significativo en la evidencia para el ligamiento en el cromosoma 12 para familias quienes tenían alta señal de ligamiento en el cromosoma 7, la región del cromosoma 12 está muy cerca a la señal que reportó Riaz y cols en las familias paquistaníes, en la segunda, una región en el cromosoma 2 mostró un

aumento significativo de la señal de ligamiento para las familias que tenían una alta señal de ligamiento en el cromosoma 9 o una señal negativa en el cromosoma 7, debido a esto se especuló que tales interacciones genéticas pueden suministrar una mejor percepción sobre los posibles subtipos de tartamudez (Kang, 2021) y (Hashim, 2009).

Estudios de identificación génica

En estudios realizados por (Drayna & Kang, 2011) y (Kang, y otros, 2010) afirmaron que en una región del cromosoma 12 se identificaron mutaciones del gen GNPTAB que están asociados a la tartamudez en familias extensas y en la población general, ellos indicaron que las mutaciones en estos genes interrumpen la vía lisosomal que da instrucciones a las células para desarrollar una enzima que ayuda a descomponer y reciclar componentes celulares.

En los mismos estudios tras analizar otros dos genes que están estrechamente vinculados a la función del GNPTAB descubrieron también sendas mutaciones, que en otros estudios se han relacionado con algunos trastornos metabólicos (Frigerio & Drayna, 2017).

Se llevó a cabo una búsqueda de mutaciones de 45 genes, identificando mutaciones contrasentido en la N-acetilglucosamina-1-fosfato-transferasa (G3598A) del gen GNPTAB, que codifica las subunidades alfa y beta de GlcNAc-fosfotransferasa (GNPT) y que sustituye la lisina en residuos de ácido glutámico (Frigerio & Drayna, 2017).

Asimismo, en estos hallazgos, se detectaron mutaciones en los genes GNPTAB, GNPTG y NAGPA, se estimó que las tres variantes de genes representaron el 9% de todos los casos de tartamudez, además en la actualidad se están buscando otras evidencias que se cree, podrían justificar el origen genético de la tartamudez entre el 50% y 70% de los casos (Frigerio-Domingues & Drayna, 2017) y (Drayna & Kang, 2011)

Por lado, también se han demostrado mutaciones en el gen AP4E1 (Kang, y otros, 2010), (Frigerio & Drayna, 2017) y (Drayna & Kang, 2011).

Según (Drayna & Kang, 2011) y (Kang, y otros, 2010) es importante resaltar que estas mutaciones se identificaron en los sujetos afectados y ninguna ocurrió en controles (sujetos sin el trastorno).

También, resultados de varios estudios enfatizan que al menos hay 10 genes candidatos que pueden estar asociados con la tartamudez persistente del desarrollo, estos

genes están relacionados con el desarrollo, funcionamiento neuronal y el comportamiento (Jo & Yairi, 2011).

Además, estas mutaciones genéticas pueden afectar a las neuronas del habla, según sugiere (Drayna & Kang, 2011) hay 10 mutaciones diferentes en tres genes que codifican enzimas implicadas en procesos metabólicos. Estos tres genes identificados (GNPTAB, GNPTG y NAGPA) comparten una función común en el cuerpo, codifican enzimas que ayudan a digerir a otras enzimas que actúan en unos cuerpos celulares llamados lisosomas que continuamente descomponen y reciclan partes de la célula para ser reutilizadas, cualquiera de las 10 mutaciones identificadas puede interferir con este proceso, enviando esas enzimas a una ubicación diferente y haciendo que los lisosomas acumulen restos celulares que no se degradan correctamente, esto puede ocasionar diversos problemas en el cerebro, una hipótesis sería que un grupo específico de células cerebrales implicadas en la producción del habla sería selectivamente sensible a este sutil fallo enzimático por alguna razón aún desconocida (Frigerio & Drayna, 2017) y (Fedyna, Drayna, & Kang, 2011) .

Por otro lado, se detectó en un estudio realizado por (Comings, y otros, 2006) polimorfismos de tres diferentes genes dopaminérgicos: receptor D2 de la dopamina (DRD2), dopamina beta-hidroxilasa y el transportador de dopamina 1 (DAT1), estas alteraciones genéticas estuvieron presentes y se asociaron a varios trastornos psiquiátricos como la tartamudez, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno déficit atencional, trastorno oposicionista desafiante y de conducta. Se puede deducir con estos resultados que la tartamudez posee un carácter poligénico (Kang, y otros, 2011) y (Manaut, 2005).

Es así, que se piensa que la tartamudez no se hereda en una forma simple y se plantea que es más factible un modelo multifactorial para la transmisión genética. Aún no está claro si cierto genotipo produce la tartamudez o si sólo representa un factor de riesgo, además de que se desconoce de cuales otros factores son necesarios para desarrollar la tartamudez persistente del desarrollo (Frigerio & Drayna, 2017)y (Drayna & Kang, 2011) .

En este mismo contexto, como lo indicaron (Frigerio & Drayna, 2017) (Kang, y otros, 2010) la investigación genética de la tartamudez es muy compleja, las alteraciones en el metabolismo de los lisosomas podrían estar detrás de una cantidad importante de casos, por otro lado se abre un interesante campo, ya que algunas de las enfermedades por depósito lisosomal son tratadas con terapias de reemplazo enzimático.

El futuro de la investigación genética en la tartamudez según afirman (Kang, 2021), (Frigerio & Drayna, 2017) y (Jo & Yairi, 2011) presenta varios retos, tal vez el más crítico es la replicación, a pesar del tremendo progreso en desvelar la genética de la tartamudez ; la naturaleza y el papel de los factores ambientales deben permanecer como una materia importante de investigación debido a que estos pueden ser más fácilmente modificables y por lo tanto podrían ayudar a disminuir los síntomas, mejorar el ajuste social o hasta intervenir en la recuperación.

En este sentido, los resultados de nuevas investigaciones en genética, podrían mejorar el manejo clínico, incluyendo el diagnóstico y pronóstico, además de que los hallazgos genéticos podrían facilitar los intentos de desarrollar abordajes de tratamientos farmacológicos más efectivos (Kang, 2021), (Frigerio & Drayna, 2017) y (Jo & Yairi, 2011).

Dentro de este marco, como lo sugirieron (Jo & Yairi, 2011) las terapias genéticas en un futuro lejano, podrían también aplicarse a la tartamudez, este abordaje involucraría, por ejemplo, insertar un gen en las células del paciente, reemplazando el gen mutado que causa el trastorno por una copia saludable del mismo.

Para finalizar, aunque los estudios genéticos en la tartamudez todavía están en su infancia, se cree que las posteriores investigaciones podrían brindar avances significativos en la comprensión de este trastorno del habla tan complejo (Kang, 2021), (Frigerio & Drayna, 2017) (Drayna & Kang, 2011).

Retos actuales y perspectivas futuras

Los genes identificados en la tartamudez hasta la fecha, todos apuntan a un único proceso, el funcionamiento intracelular, como el sitio del defecto celular en este trastorno. Sin embargo, los cuatro genes encontrados hasta la fecha, como máximo, representan solo el 20% de los casos de tartamudez persistente, por lo cual la mayoría de los casos no tienen una explicación genética (Kang, 2021) y (Frigerio & Drayna, 2017) .

Está claro que aún quedan por identificar más genes, en particular, en los lugares donde se han informado puntajes de vinculación altamente significativos, que incluyen los cromosomas 2, 3, 10, 14 y 16. El hecho de que estos genes aún no hayan sido identificados a pesar de los fuertes puntajes de ligamiento sugiere que aunque puedan existir alelos

mutantes con gran efecto para la tartamudez, la identificación de los seguirá siendo un desafío (Frigerio & Drayna, 2017).

Aunque los genes identificados hasta la fecha están funcionalmente relacionados, la naturaleza de los que aún se desconocen podrían llevarnos a otros mecanismos patológicos quizá hasta ahora no anticipados (Frigerio & Drayna, 2017).

Para finalizar, los cuatro genes y el presunto mecanismo celular identificado hasta el día de hoy, abren una serie de posibles caminos para una mejor comprensión de la neuropatología del tartamudez, los sujetos con el trastorno que portan alguna mutación en uno de los cuatro genes actualmente identificados no han presentado déficits neurológicos identificables más allá de la tartamudez y como resultado de este hallazgo, se ha hipotetizado que la neuropatología causada por estas mutaciones se limita a una población pequeña y especializada de neuronas (Kang C. , 2015) y (Frigerio & Drayna, 2017).

Epigenética

La epigenética se refiere a la forma en que se expresan los genes, incluidos el momento y la intensidad de la misma sin alterar la secuencia del ADN (Smith & Weber, 2016).

Si bien es cierto, varios genes se han relacionado con la tartamudez, no existe una base genética única o consistente, también está claro que los genes por sí solos no son los únicos responsables de la tartamudez (Kang, 2021) y (Smith & Weber, 2016).

Es así, como en los seres humanos con genes idénticos al nacer, es decir, en gemelos monocigóticos, no se está destinado inequívocamente a compartir el trastorno, de hecho, estos gemelos tienen una concordancia de aproximadamente 50% a 60%, lo que significa que, si uno desarrolla la tartamudez, el otro tiene un 50 a 60% de posibilidades de adquirirla, además, uno de los gemelos monocigóticos puede comenzar con el trastorno y posteriormente recuperarse, mientras que el otro no, esto llevó a la conclusión de que los niños no nacen programados directamente con la tartamudez y más bien esta se estructura durante la fase del desarrollo (Smith & Weber, 2016) .

Es así como en los últimos años, los investigadores del neurodesarrollo se han enfocado primordialmente en comprender los procesos epigenéticos, como se expuso anteriormente, se piensa que la tartamudez es producto de las interacciones entre los genes

y el ambiente, debido a lo cual, se cree que los procesos epigenéticos proporcionarían los enlaces entre estos factores (Smith & Weber, 2016) .

Para finalizar, los futuros trabajos sobre la base genética y epigenética de la tartamudez se deberían centrar no solo en los genes que intervienen en la transmisión del trastorno, sino también en procesos epigenéticos influenciados por factores ambientales que contribuyen a una mayor probabilidad de desarrollar la tartamudez (Kang, 2021), (Frigerio & Drayna, 2017) y (Smith & Weber, 2016).

Tratamiento

El tratamiento de la tartamudez ha sido descrito como un tema polémico y desconcertante para los terapeutas del lenguaje, psicólogos, psiquiatras y profesionales afines que tratan este trastorno, además se ha puesto de manifiesto preocupaciones acerca de la falta de documentación estricta en cuanto a la eficacia de las diferentes intervenciones (Baxter et al., 2015) y (Shaygannejad et al, 2013).

Aunque existen números métodos para tratar este trastorno, se carece de investigaciones de efectividad, esto a pesar de la necesidad de documentar los resultados de programas de tratamiento para beneficio de los afectados (Baxter et al., 2015), (Blomgren, Roy, Callister & Merrill, 2005; y (O'Brian & Onslow, 2011).

Ahora bien, se debe resaltar que no hay una manera infalible de predecir si un niño afectado se recuperará naturalmente, además, no está claro hasta qué punto esta recuperación es espontánea o inducida por un manejo temprano como lo es la terapia del lenguaje (Nippold & Packman, 2012), sin embargo, la intervención oportuna en los años preescolares es esencial, ya que una vez que la tartamudez se vuelve crónica, la comunicación puede verse seriamente afectada provocando efectos devastadores en diversos ámbitos tan importantes como el social, emocional, académico y laboral (Jones, Onslow & Gebski, 2005).

Es por esto, que la evaluación y eficacia objetiva de los abordajes del tratamiento en la tartamudez son imprescindibles, además de que también son importantes para dilucidar los factores que contribuyen a los resultados deseados, no obstante, dado al carácter multidimensional de la etiología de la tartamudez dichos factores han sido difíciles de

identificar y tratar (Baxter et al., 2015), (Blomgren, Roy, Callister & Merrill, 2005; Packman, 2012).

Al mismo tiempo, según diversos estudios indican que la terapia del lenguaje sigue siendo la principal opción de tratamiento para la tartamudez persistente del desarrollo, además sugieren que los enfoques farmacológicos pueden ser útiles en algunos casos seleccionados (Baxter et al., 2015) y (G. A. Maguire et al., 2012c).

En resumen, se debe mantener un seguimiento regular a los pacientes con tartamudez después de ser referidos a terapia del lenguaje y al médico psiquiatra de considerarse necesario. De esta manera, se estará en una mejor posición para contribuir y participar eficazmente en la atención multidisciplinaria (Costa & Kroll, 2003).

A continuación, se explicarán los principales enfoques utilizados, se decide dejar de lado el abordaje farmacológico, el cual se analizará en detalle a partir de los artículos seleccionados para este trabajo de investigación en el apartado de resultados y discusión.

Terapia del lenguaje

La terapia del lenguaje continúa siendo el método de elección para el tratamiento de la tartamudez; sin embargo, los pacientes que están en la clasificación de tartamudez severa o los mayores de 18 años podrían tener mínimos o ningún resultado que perdure a través del tiempo a pesar de una terapia del lenguaje intensiva (Baxter et al., 2015) y (Ashurst & Wasson, 2011).

El enfoque actual tiene como objetivo principal, proporcionar al individuo una disminución de los comportamientos secundarios, así como poder manejar de una mejor forma los momentos de tartamudez como el hablar más despacio, regular la respiración, iniciar las palabras o frases suavemente, enseñándole al sujeto a sobrellevar mejor el trastorno enfrentando la ansiedad y las situaciones de estrés comunicativo; minimizando el impacto y la frecuencia de la tartamudez, pero no la eliminación completa del trastorno (Perez & Stoeckle, 2016c)

Los pediatras, médicos de familia y otros profesionales de la salud son a menudo los primeros profesionales a los que los padres recurren en busca de consejos cuando observan en sus hijos falta de fluidez en el habla, estos profesionales pueden ayudar a la

identificación temprana de los niños en riesgo a desarrollar una tartamudez persistente y a referenciar adecuadamente a terapia del lenguaje; así como, a orientar a los padres para crear un ambiente propicio a fin de que los niños tengan más posibilidades de superar el trastorno (Perez & Stoeckle, 2016c)

Se dispone de varias técnicas y tratamientos para la tartamudez infantil, de las cuales actualmente el programa Lidcombe es el único que se ha estudiado con ensayos clínicos (Baxter et al., 2015) y (Jones, Onslow & Gebski, 2005), este programa es un tratamiento conductual desarrollado específicamente para niños con tartamudez en edad preescolar (menores de seis años), el cual es aplicado por el terapeuta del lenguaje (Onslow et al., 2020) y (Jones, Onslow & Gebski, 2005).

El programa es administrado por los padres en el entorno cotidiano del niño, éstos aprenden a realizar el tratamiento durante las visitas semanales a un terapeuta del lenguaje, en estas visitas, el profesional entrena a la madre/padre mediante la demostración de las diversas herramientas que se utilizan en el tratamiento, el especialista observa a los padres hacer el tratamiento y se les brinda información acerca de la forma de medir los resultados. Esta formación para los padres es esencial, porque es el profesional del lenguaje quien tiene la responsabilidad de asegurar que el tratamiento se realiza adecuadamente, siendo una experiencia positiva para el niño y su familia (Onslow et al., 2020).

Los estudios han producido resultados positivos, se demostró que la tartamudez desapareció en un grupo importante de afectados, observando resultados significativamente mayores a la recuperación natural (Jones, Onslow & Gebski, 2005).

Por otro lado, la terapia del lenguaje para la niñez tardía, adolescencia y edad adulta está dirigida a cambiar patrones de larga data como comportamientos, emociones, actitudes sobre el habla y comunicación en general, respecto a la duración de la terapia puede variar dependiendo de las motivaciones, severidad, dificultades y objetivos de las personas afectadas, contribuyendo en todo caso en la realización de cambios positivos en las habilidades comunicativas, incluyendo cambios en los patrones de la actividad cerebral (Perez & Stoeckle, 2016c).

Según (Humeniuk & Tarkowski, 2017b), las principales metas de la terapia del lenguaje van dirigidas a:

- 1- Reducción de la frecuencia de la tartamudez.
- 2- Disminución de la tensión muscular en los momentos de tartamudez.
- 3- Disminución de la evitación de palabras o situaciones del habla problemáticas.
- 4- Utilización de habilidades de comunicación efectivas como lenguaje corporal y contacto ocular.
- 5- Aceptación de la tartamudez, además de aprender a vivir con ella de forma que se pueda ser un comunicador eficaz.

Cabe indicar, que a partir de las terapias de lenguaje se producen cambios en el funcionamiento cerebral de las personas con tartamudez, que según Neumann et al (2005) pueden estar relacionados con la activación de áreas corticales que se desempeñan adecuadamente, las cuales están situadas en las proximidades de tejidos neurales funcionalmente alterados, es así, como los cambios de activación cerebral observados por la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMRI) después del tratamiento reflejan los efectos específicos de la terapia, posiblemente debidos a una reorganización de la corteza cerebral; sin embargo, se desconoce el tiempo de duración de tales cambios que conlleven nuevamente al paciente al patrón de funcionamiento que presentaba anterior al tratamiento (Kell et al, 2009).

Ahora bien, en caso de adultos que han recibido terapia del lenguaje, frecuentemente han mostrado una regresión e incluso una recaída total si dejan de practicar las técnicas que se les enseñó, además, algunos afectados pueden presentar una ansiedad social relacionada con el habla tan grave, que se les hace imposible participar en la terapia del lenguaje (Humeniuk & Tarkowski, 2017b) y (Costa & Kroll, 2003).

En otros pacientes, la ansiedad social relacionada con el habla provoca un retorno a los patrones del habla pre-tratamiento, siempre que la comunicación se desarrolle con personas no incluidas en el proceso de la terapia del habla, este fenómeno es muy frecuente y se caracteriza por no poder generalizar los efectos positivos de un habla más fluida (Humeniuk & Tarkowski, 2017b) y (Costa & Kroll, 2003).

Terapia Psicológica

Según Begoña (2009) la terapia psicológica es recomendada en adolescentes y adultos, debido a que la tartamudez es un proceso crónico, que se puede agravar con el

tiempo; se orienta a aspectos como la aceptación de la persona a su forma de hablar, modificar sus aprehensiones, mejorar la autoestima y autoimagen, desarrollar técnicas para el manejo de la ansiedad, estrés y temores, así como proporcionar herramientas que le permitan mejorar la comunicación y entrenamiento de habilidades sociales; las cuales conforme lo refiere (Menzies et al., 2008) estas terapias refieren mejoras significativas y sostenidas en el funcionamiento psicológico, más no en la fluidez del habla.

Dispositivos electrónicos

Entre estos tratamientos, la retroalimentación auditiva alterada (AAF) ha recibido una atención importante en los últimos años (Ritto et al., 2016); esta se produce combinando la retroalimentación auditiva retardada (DAF) y la retroalimentación de frecuencia alterada (FAF), la DAF permite a la persona escuchar su propia voz con una leve demora, que asemeja a un eco y la FAF permite escuchar la propia voz con un cambio de tono, esto es importante porque estas retroalimentaciones semejan un “efecto coral”, el cual se ha demostrado que en personas con tartamudez produce una mayor fluidez tanto en la lectura como en la conversación (Ritto et al., 2016) y (Armson, Kieft & De Croos, 2006).

En un estudio realizado se encontró que adultos con tartamudez y presencia de una anatomía anómala en la corteza temporal auditiva mejoraron la fluidez con la DAF y la FAF, mientras que los adultos con el mismo trastorno pero que presentaron en las mismas áreas una anatomía típica obtuvieron una menor mejoría bajo las condiciones de DAF y FAF (Foundas et al., 2004).

Si bien, la alteración en la retroalimentación auditiva parece ser eficaz al menos a corto plazo, ya que provoca un aumento en la fluidez de algunos individuos que tartamudean, en la actualidad no se comprende claramente los motivos de esta mejoría, ni la implicación de estos cambios en la retroalimentación auditiva de los afectados (Ritto et al., 2016) y (Foundas et al., 2004).

Ahora bien, con los recientes avances en la tecnología digital, se han diseñado diversos dispositivos que trabajan con la DAF y FAF, uno de los cuales por sus características ha sido ampliamente comercializado y estudiado, este aparato se conoce como el *SpeechEasy*, es un dispositivo pequeño y portátil que se utiliza en la vida cotidiana como un audífono y funciona alterando los sonidos de manera que el paciente escucha su

propia voz con un leve retraso y en un tono diferente, recreando un fenómeno natural conocido como el efecto coral, disminuyendo e inclusive desapareciendo la tartamudez al hablar o cantar al unísono con los demás, aunque su efectividad disminuyó en el caso de conversaciones estresantes y en ambientes ruidosos (Ritto et al., 2016).

Por último, con el uso del *SpeechEasy*, la mejoría varía de un individuo a otro y dependen de un número de factores internos y externos del mismo, además los efectos beneficiosos sobre la fluidez parecen disminuir con el tiempo, estos fenómenos hasta este momento no se han podido dilucidar o responder completamente (Ritto et al., 2016).

Marco metodológico

A continuación, se presentan los procedimientos y métodos que se llevan a cabo para la construcción del conocimiento en el presente.

Diseño del estudio

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva basada en una exhaustiva revisión de artículos científicos relacionados con el tratamiento farmacológico de la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta.

Estrategia de búsqueda

Durante la revisión bibliográfica se sintetizaron los resultados de los diferentes estudios considerados como primarios relacionados con la intervención farmacológica en las personas adultas con tartamudez persistente del desarrollo, todo lo cual contribuyó al desarrollo del objetivo general y específicos de la presente investigación.

Se realizó una búsqueda sistemática, minuciosa y exhaustiva de artículos científicos sobre la intervención farmacológica en las personas adultas con tartamudez persistente del desarrollo entre abril y mayo del 2022.

Para la selección de los estudios que se incluyeron dentro de la investigación se consultaron trece (13) bases de datos electrónicas a saber: Biblioteca Cochrane, EBSCO, Embase, Google Académico, IBECS, Lilacs, Medline-Pubmed, PsycINFO, SciElo, ScienceDirect-Journals (Elsevier), Scopus, Trip DataBase y Web of science.

Se realizó la búsqueda por especificidad utilizando diferentes palabras: *Approach*, *antipsychotics*, *atypical antipsychotics*, *asenapine*, *clinical trials*, *communication disorders*,

childhood onset fluency disorder, drugs, dysphemia, effectiveness, efficacy, fluency disorders, haloperidol, language disorders, lurasidone, management, medical treatment, medications, methylphenidate, neuropharmacological agents, new therapies, olanzapine, pagoclone, paroxetine, persistent developmental stuttering, pharmacological approaches, pharmacological interventions, pharmaceuticals, pharmacological options, pharmacology of stuttering, psychoactive agents, risperidone, spasmophilia, speech disorders, stammering, stuttering therapy, systematic review, therapeutic interventions, treatment y los términos equivalentes traducidos al español, se utilizó la combinación de las diferentes palabras escritas anteriormente, el sistema *Medical Subject Headings* (MeSH), así como los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Una vez obtenidos todos los resultados, se realizó una lectura rápida del título y resumen de los artículos, se analizaron y clasificaron de acuerdo al protocolo de búsqueda para luego relacionar los datos encontrados en cada documento permitiendo dar respuesta a los objetivos planteados.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Para la selección de artículos se definieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Que el objetivo del estudio tuviese relación con las intervenciones farmacológica en las personas adultas con tartamudez.
2. Se tomaron en cuenta: Revisiones sistemáticas de la literatura y meta-análisis, Estudios clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados, Estudios observaciones con grupo control (estudios de cohortes o casos y controles), Estudios observaciones sin grupo control (reporte de caso o series de casos), Revisiones de artículos y artículos de opinión.

Criterios de exclusión

1. Artículos de tratamiento no farmacológico de la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta.
2. Publicaciones de tratamiento farmacológico de la tartamudez persistente del desarrollo durante la infancia y adolescencia.
3. Artículos publicados antes del año 1995.

4. Artículos de tratamiento farmacológico de otros tipos de tartamudez diferentes a la tartamudez persistente del desarrollo.

5. Estudios publicados en otro idioma diferente al español o inglés.

Análisis de la información

Para analizar los datos correspondientes con la intervención farmacológica en las personas adultas con tartamudez persistente del desarrollo aportada a través de los artículos incluidos para el estudio, se realizó un flujograma con la información correspondiente al número de artículos encontrados, excluidos, revisados, los seleccionados por cumplir o no con los criterios para el estudio, además de un mapeo a nivel mundial de los estudios incluidos.

Por otro lado, para el análisis se extrajo información sobre las variables en estudio dentro de las que se puede mencionar: autor, año de publicación, país, diseño de investigación, muestra analizada, conclusiones y notas relevantes.

Se realizó un análisis detallado de los artículos seleccionados, se relacionaron las principales ideas y todos los aspectos considerados relevantes que tienen relación con el tema y objetivos de la investigación.

Por último, se decidió aceptar la mayoría de los diseños de estudios debido a la escasez de artículos existentes concernientes al tema de investigación, la cual se evidenció posterior a la búsqueda sistemática, exhaustiva y minuciosa en las diferentes bases de datos.

En total se encontraron 85 artículos, se decidió incluir los artículos publicados en los últimos 27 años, se delimitó este periodo considerando la relevancia aún vigente de los mismos debido en parte a la poca producción de estudios en años recientes.

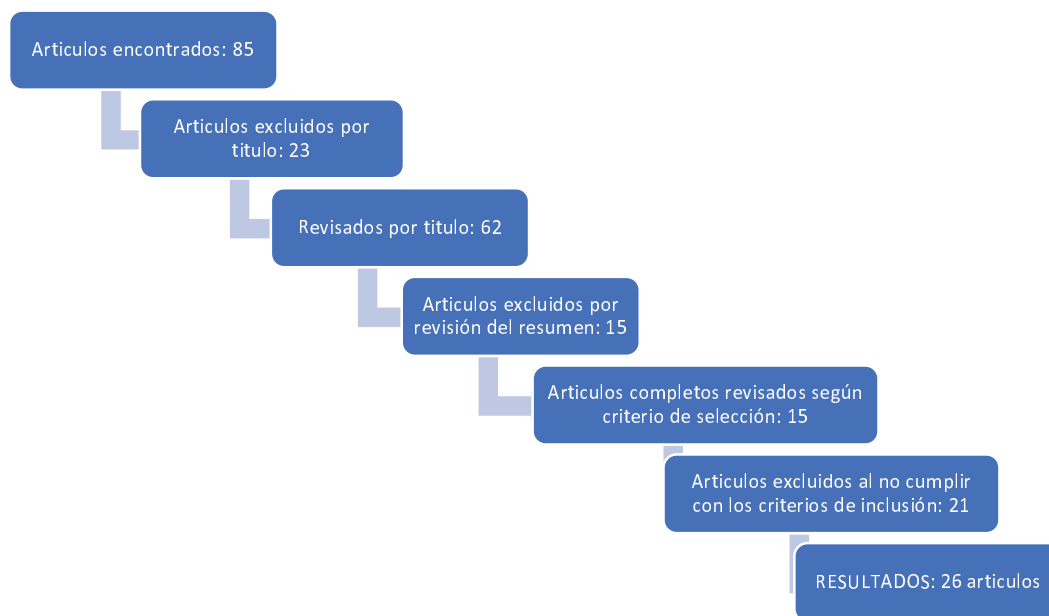
Después de superar los criterios de inclusión y exclusión propuestos, se obtuvieron un total de 26 artículos para incorporar en la revisión. Se seleccionaron los mismos ya que cumplieron con los objetivos de la investigación al enfocarse exclusivamente en el tratamiento farmacológico de la tartamudez persistente del desarrollo en la edad adulta

Resultados

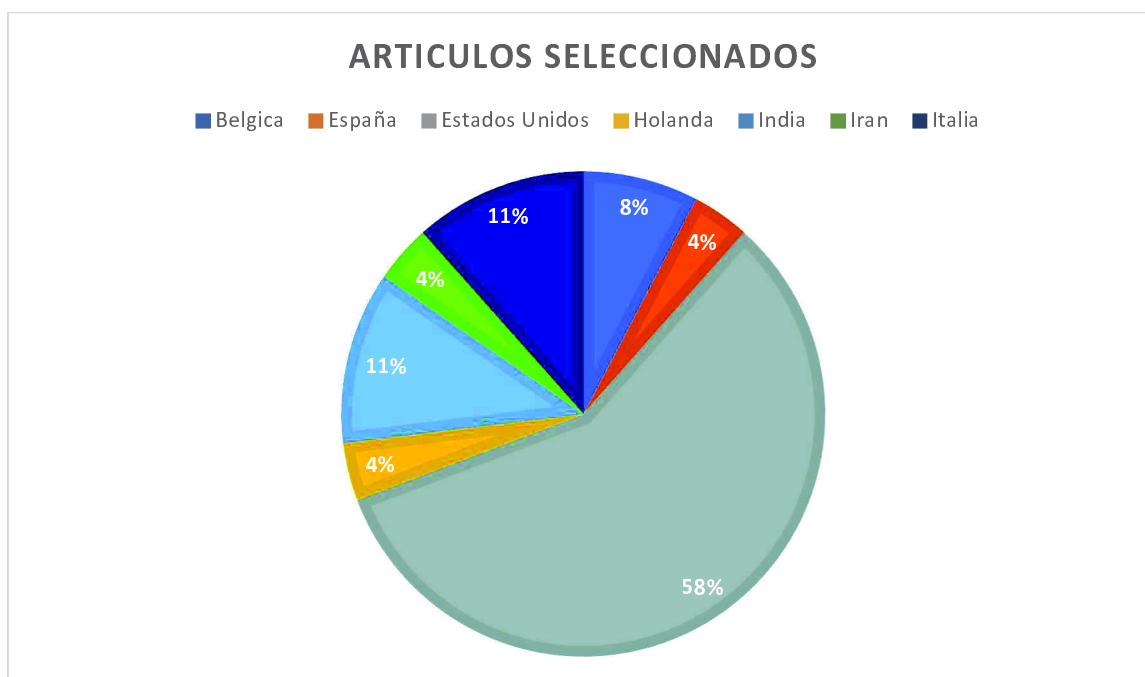
A continuación, se presenta el diagrama de flujo de los artículos encontrados y seleccionados.

Figura 5

Diagrama de flujo de los artículos encontrados y seleccionados



A continuación, se presenta la gráfica de los artículos seleccionados, según el país:

Figura 6*Artículos seleccionados según país***Tabla 2***Selección de artículos*

Tipo de estudio	Cantidad
Ensayo clínico aleatorizado cruzado doble ciego	3
Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego	3
Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	1
Ensayo clínico aleatorizado simple ciego	2
Ensayo clínico abierto	2
Revisión sistemática	1
Reporte de caso	12
Artículo de revisión	2
Total	26

Nota. Se seleccionaron 26 artículos de 85 revisados.

Presentación de los resultados

A continuación, se presenta en la tabla 3, con título, autor, año, diseño de estudio y resumen de los artículos seleccionados según los criterios anteriormente expuestos. Posteriormente se realizará el apartado de discusión de los resultados a partir de la información obtenida.

Tabla 3

Resumen de los artículos seleccionados

Nº	Título	Autor	Resumen
1	Overview of the Diagnosis and Treatment of Stuttering Artículo de revisión	Maguire et al. (2012)	<p>Medicamentos más prometedores para el tratamiento de la tartamudez son los antagonistas de la dopamina y la pagoclona (agonista parcial del receptor GABAa).</p> <p>Mecanismo de acción: 1- antagonistas de la dopamina: disminuyen la severidad de la tartamudez al producir un bloqueo de los receptores D2 de la dopamina en el estriato con el consecuente aumento del metabolismo estriatal.</p> <p>Medicamentos descritos en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Haloperidol: mejoría de la fluidez, efectos secundarios: disfunción sexual, disforia, riesgo de aparición de extrapiramidalismo. 2- Risperidona: En estudios bien tolerado: efectos secundarios relacionados al aumento de la prolactina (disfunción sexual, galactorrea, amenorrea). 3- Olanzapina: menos efectos secundarios relacionados al aumento de la prolactina, tiene más efecto en aumento de peso y elevación de triglicéridos, describen mejoría clínicamente significativa en severidad de tartamudez. 4- Asenapina: bien tolerado, aumento fluencia, el efecto secundario más frecuente fue sedación.

5-	Aripiprazol: agonista parcial de los receptores D2 y 5-HT1a y antagonista del receptor 5-HT2a, no se habló de efectos secundarios.		
6-	Pago clona: agonista parcial selectivo del GABAa: mecanismo exacto del porque mejora la severidad de la tartamudez no está del todo claro, pero parece estar relacionado a las interacciones entre la dopamina y el GABA en los ganglios basales.		
	Indicaron que fue bien tolerado, el efecto secundario más frecuente fue la cefalea, describieron reducción significativa.		
2	Methylphenidate as a treatment for stuttering: a case report	Devroey et al. (2012)	Reportaron en masculino de 18 años mejoría notable inmediata en fluidez tras la ingesta de metilfenidato de liberación inmediata (20 mg). No se describió objetivamente la mejoría, probable mecanismo de acción, efectos adversos. Recomendaron realizar ensayo clínico aleatorizado.
3	Off-Label Drug Uses Risperidone: Stuttering Artículo de revisión	Generali y Cada (2014)	Uso de risperidona a dosis de 0.5 a 2 mg por día. Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo. Uso de escalas objetivas (SSI-3 y SSI). Describen mejoría clínica significativa en disfluencia y secundarismos de la tartamudez. Efectos secundarios: bien tolerado, sedación fue transitoria o desapareció con disminución de dosis. Galactorrea y amenorrea en una femenina. Recomiendan ensayos clínicos con más personas.
4	Stuttering Treatment Research 1970–2005: I.	Bothe et al. (2014)	El objetivo de la revisión fue valorar la calidad metodológica de los ensayos e investigaciones publicadas sobre tratamientos farmacológicos para la tartamudez. Indicaron que muchos artículos no disponían de información metodológica mínima.

<p>Systematic Review Incorporating Trial Quality Assessment of Behavioral, Cognitive, and Related Approaches Revision sistemática</p>	<p>Colocaron criterios muy estrictos para poder recomendar uso de medicación como por ejemplo la severidad de la tartamudez debía disminuir a solo un 5 % o menos, otro criterio indicaba que debía al menos reducirse a la mitad la frecuencia, etc. Ellos mismos postularon que tal vez sus criterios para recomendar el uso de fármacos en la tartamudez fueron muy severos No recomendaron utilizar medicamentos ya que no se obtuvieron los criterios que se plantearon.</p>
<p>5 Investigating the Efficacy of Paroxetine in Developmental Stuttering ensayo clínico aleatorizado con placebo</p>	<p>Busan et al. (2009) Uso de paroxetina 20 mg. Mejoró el habla fluida pero no significativamente. Disminuyó los movimientos asociados de la tartamudez en cara. Se midió la mejoría con instrumentos o escalas. Concluyeron que hubo una disminución cualitativa en la severidad y esta aumentó conforme transcurrió el tiempo. Indicaron que los se podría considerar los movimientos asociados a la tartamudez como parte propia del trastorno y no solo como síntomas secundarios. Sugirieron que la paroxetina podría mejorar el rendimiento motor en humanos presumiblemente al aumentar la excitabilidad de la corteza motora y provocar una disminución de la inhibición intracortical. No describieron efectos secundarios, indicaron que fue bien tolerada. Indicaron que la paroxetina se debería considerar como opción terapéutica si la terapia del lenguaje no da buenos resultados o cuando los antagonistas de la dopamina no sean bien tolerados.</p>

6	Improvement of verbal behavior after pharmacological treatment of developmental stuttering: a case study Reporte de caso	Busan et al. (2005)	Mejoría clínica de paciente adulto masculino con risperidona a dosis de 0.5 mg por día. Aplicaron el instrumento de severidad (Stuttering Severity Instrument). De tartamudez severa disminuyo a leve. Risperidona mejoró la fluidez y los movimientos involuntarios asociados a la tartamudez. Risperidona antipsicótico atípico o de segunda generación. Indicaron que la risperidona fue bien tolerada. No hablaron sobre efectos secundarios
7	A propósito de un caso de espasmofemia tratado con olanzapina / Stuttering treated with olanzapine: a case report Reporte de caso	Mozos et al. (2012)	Olanzapina 5 mg cada día por 6 semanas en adulto masculino de 33 años. Mejoría subjetiva por paciente. Indicaron mejoría significativa en fluidez y ansiedad anticipatoria. No escribieron sobre efectos secundarios.
8	Fluency Changes in Persons Who Stutter Following a Double Blind Trial of Clomipramine and Desipramine Ensayo clínico doble ciego entrelazado	Stager et al. (1995)	16 sujetos en estudio de cegamiento simple entrelazado de 12 semanas. Encontraron incremento en el porcentaje de fluidez (15%) con la clomipramina (75% de mejoría en comparación al placebo), sin embargo, esta no fue significativa. Solo 38% reportó mejoría con la desipramina. La velocidad del habla y el porcentaje de fluidez fueron mayores con clomipramina en comparación con la desipramina. Aplicaron varias escalas de medición. Dosis de clomipramina 250 mg cada día.

Mejora en la fluidez pudo estar relacionada con mayor selectividad de la clomipramina en relación a la desipramina para la inhibición de la recaptación serotoninérgica.

Además, indicaron que la clomipramina impacta sobre el sistema dopaminérgico, comentaron que estudios en ratas demostraron que la clomipramina tiene alta afinidad por los receptores de dopamina, podría ser que el mejoramiento de la fluencia podría estar relacionado a la acción antagonista dopaminérgica o a alguna interacción entre los sistemas neurotransmisores de la dopamina y serotonina.

La mejoría fue paulatina

Encontraron más efectos secundarios con la clomipramina: efectos adversos anticolinérgicos (sequedad de la boca, dificultad al orinar y constipación), sedación y sudoración.

Recomendaron más estudios y con plazos más largos.

9	Aripiprazole in a Case Presenting With Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder Reporte de caso	Dauner et al. (2008)	<p>Adulto varón de 38 años que respondió favorablemente al aripiprazol. Se utilizó la escala de SSI-3 (instrumento de severidad de la tartamudez de Riley).</p> <p>Su tartamudez pasó de muy severa a leve, presentó una disminución de significativa en porcentaje de sílabas, duración y concomitantes físicos. Indicaron también mejoría de la ansiedad.</p> <p>Dosis de 5 mg, posteriormente se aumentó a 10 mg y 15mg cada día.</p> <p>Efectos adversos: bien tolerado, tuvo acatisia y despertar temprano, los cuales resolvieron por si solos después de la primera semana.</p> <p>Postularon que el aripiprazol al ser un agonista parcial combinado D2/5HT1a y un antagonista de los receptores 5 HT2a disminuye la actividad dopaminérgica ya que actúa como un antagonista de los receptores D2 postsinápticos cuando hay presencia de un exceso de dopamina.</p>
---	---	----------------------	--

Además, el aripiprazol podría disminuir la síntesis de dopamina y liberar desde la terminal nerviosa presináptica su acción como agonista en los autorreceptores presinápticos D2.
 Apuntaron que su efecto agonista parcial sobre los receptores 5HT1a produjo un efecto ansiolítico.
 Finalizaron indicando que el aripiprazol puede ser una buena opción de tratamiento farmacológico, pero se necesitan ensayos clínicos que corroboren esta afirmación.

10 Speaking fluently with baclofen? Reporte de caso	Beraha et al. (2017)	<p>Estudio diseñado para valorar el baclofeno en la dependencia al alcohol. Paciente masculino de 61 años con tartamudez persistente del desarrollo y dependencia al alcohol. Observaron cesación de su tartamudez al dar 90 mg de baclofeno cada día (aumento paulatino de dosis). Al suspender la medicación su tartamudez retorno y al dar la medicación ceso nuevamente. No hubo medición con escalas objetivas. Postularon que el baclofeno tiene efectos indirectos sobre la inhibición de dopamina. Baclofeno es un agonista del receptor GABAa, estos receptores están ubicados en las mismas áreas del cerebro donde se encuentran las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, cuando se activan dichos receptores se produce una inhibición de las neuronas dopaminérgicas en los alrededores provocando una disminución de la liberación de dopamina y por ende una mejora en la fluidez. Efectos secundarios: somnolencia y rigidez muscular.</p>
---	----------------------	--

11	Olanzapine in the Treatment of Developmental Stuttering: A Double Blind, Placebo-Controlled Trial Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo	Maguire et al. (2004)	<p>24 adultos con dosis de olanzapina de 5 mg por día, duración 8 semanas. Realizaron evaluaciones formales y objetivas con escalas de severidad. Indicaron que la olanzapina es un medicamento prometedor en el tratamiento de la tartamudez.</p> <p>Mejóro la severidad en un 33% en comparación al grupo placebo (14%). Resaltaron que la Olanzapina es un antipsicótico atípico o de segunda generación, además comentaron que tiene una peculiaridad en relación a otros antagonistas de la dopamina, ya que puede modificar la transmisión glutamatérgica y esto podría ser interesante. Nombraron hubo un estudio donde asoció la tartamudez con anomalías del sistema glutamatérgico. Efectos secundarios reportados: indicaron que fue bien tolerada, hubo sedación leve y aumento de peso (3.5 kg en promedio).</p> <p>Concluyeron que la olanzapina es una medicación útil y bien tolerada para el tratamiento de la tartamudez en adultos.</p> <p>Recomendaron más estudios clínicos.</p>
12	Paroxetine efficacy in stuttering treatment Reporte de caso	Boldrini et al. (2003)	<p>Masculino de 30 años portador de tartamudez y trastorno obsesivo compulsivo (TOC).</p> <p>Se dio 20 mg de paroxetina, se aumentó a 30 mg cada día después de un mes.</p> <p>Impresión sin escalas formales, tuvo mejoría marcada en su tartamudez, TOC y fobia asociada al habla.</p> <p>Propusieron que la paroxetina mejora la tartamudez por un efecto antidopaminérgico indirecto mediado por la serotonina.</p> <p>Además, indicaron que esto respalda la hipótesis de una posible interacción de la dopamina-serotonina en la mejoría sintomática.</p> <p>Concluyeron que se necesitan más ensayos controlados para establecer el posible efecto terapéutico de los ISRS en la tartamudez.</p> <p>Los investigadores no comentaron sobre efectos secundarios.</p>

13	The Influence of Methylphenidate on the Frequency of Stuttering: A Randomized Controlled Trial Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y cruzado	Rabaeys et al.	Se evaluó los efectos de una dosis única de 20 mg de metilfenidato (MPH) de liberación inmediata en 15 sujetos adultos con tartamudez en comparación al placebo. Se utilizaron escalas de medición objetivas. Se observó una reducción absoluta de los momentos de tartamudeo y una mejora porcentual al leer en voz alta y hablar de forma espontánea. El estudio señaló que una dosis única de MPH produjo una mejora objetiva y estadísticamente significativa en la frecuencia de la tartamudez. Indicaron que esto no fue percibido subjetivamente por los participantes, la causa probable según los investigadores es que los mismos tenían expectativas muy altas y esperaban una disminución más drástica. Propusieron que la MPH parece estar asociada a una estimulación indirecta de los receptores D1 en la corteza prefrontal y una disminución de los receptores D2. Recalaron que algunos sujetos no mejoraron e indicaron que la tartamudez puede ser heterogénea y no ser solo una entidad. Concluyeron que la MPH demostró una disminución objetiva y significativa de la frecuencia de la tartamudez, lo cual no ocurrió con el placebo. Recomendaron un estudio más amplio para confirmar sus hallazgos.
14	Alprazolam, Citalopram, and Clomipramine for Stuttering Reporte de caso	Brady y Ali (2000)	Sugieren que la tartamudez severa debería ser tratada con dos medicamentos, cada uno dirigido a los dos componentes del trastorno (disfluencia y ansiedad). Indicaron que trataron a tres sujetos de esta manera. Uno con alprazolam 1 mg bid y citalopram 10 mg hora sueño vía oral, indicaron que el paciente presentó una respuesta rápida y dramática, en la escala de puntaje de la tartamudez (Stuttering Rating Scale) pasó de severo a leve, además su ansiedad también disminuyó.

dos pacientes más, uno con clomipramina 100 mg hora sueño y el otro con citalopram 20 mg hora sueño, ambos tomaron el alprazolam y describieron que la tartamudez también pasó de severa a leve.
No comentaron sobre efectos secundarios.

<p>15 Case Report: Deutetrabenazine as an Adjunctive Treatment for Stuttering Reporte de caso</p>	<p>Ha y Maguire (2021)</p>	<p>Sujeto masculino de 20 años con tartamudez tomando aripiprazol 30 mg cada día, desarrolló aumento de peso y discinesia tardía. Se añadió deutetrabenazina a dosis de 12 mg bid vía oral, lo cual produjo una mejoría en la discinesia tardía y tartamudez. No utilizaron instrumentos objetivos para la evaluación de la mejoría en la tartamudez. Indicaron que ambos medicamentos fueron bien tolerados. La deutetrabenazina no provocó efectos adversos en el paciente. Comentaron que los inhibidores de la VMAT-2 como la deutetrabenazina y la valbenazina logran disminuir la actividad de la dopamina no antagonizando el receptor, sino disminuyendo los niveles de dopamina en la neurona presináptica y esto podría traducir en una mejora en los síntomas de la tartamudez. A partir de este caso, los investigadores sugirieron que los medicamentos antagonistas de la dopamina o agonistas parciales de la misma y los inhibidores de la VMAT-2 podrían ser administrados de forma concomitante en sujetos con tartamudez que hayan desarrollado discinesias. Reconocieron que se deberían de realizar más investigaciones para determinar si los inhibidores de la VMAT-2 proporcionarían un sinergismo en el efecto terapéutico. Comentaron que podría estar justificada una investigación con estudios controlados para determinar una posible monoterapia o terapia combinada con los inhibidores de la VMAT-2.</p>
---	--------------------------------	---

Concluyeron que la deutetabenazina es un candidato potencial en el tratamiento farmacológico de la tartamudez.
Se basaron en el mecanismo de acción en la disminución de la dopamina sin que ello suponga un riesgo en efectos adversos extrapiramidales (trastornos del movimiento) y metabólicos.

16	Efficacy of aripiprazole in severe, persistent, socially- and occupationally-impairing developmental stuttering Reporte de caso	Bharadwa y Chittaranjan (2019)	Masculino de 26 años con tartamudez severa a quien se le prescribió aripiprazol 5 mg hora sueño, concomitantemente estaba tomando escitalopram 5 mg cada día. Se utilizó el instrumento de severidad de la tartamudez, cuarta versión (SSI-4) y la escala de mejora de impresión global. Presentó una notable mejoría en la fluidez y disminución de movimientos motores involuntarios de la cabeza y extremidades durante el habla. Efectos secundarios registrados: bradiquinesia, tembor de manos y leve acatisia, debido a esto se suspendió la medicación y su tartamudez retornó a niveles pre-tratamiento.
17	Persistent developmental stuttering: treatment with risperidone Reporte de caso	Ranjan et al. (2006)	Sujeto masculino de 42 años portador de tartamudez y trastorno afectivo bipolar. Al recetarle risperidona 1 mg hora sueño su tartamudez mejoró significativamente y al aumentar a 2 mg hora sueño desapareció totalmente. No utilizaron escalas objetivas. Su tratamiento de base era lamotrigina y escitalopram (10 mg cada día). Indicaron que la mejoría en la fluidez es atribuible al bloqueo del estado hiperdopaminérgico proporcionado por la risperidona. Comentaron que su tartamudez era resistente a la terapia del lenguaje. No escribieron sobre efectos secundarios.
18	Olanzapine Versus Haloperidol: Which	Shaygannejad et al. (2013)	Estudio con 93 sujetos quienes tomaron olanzapina 5 mg o haloperidol 2.5 mg cada día.

<p>Can Control Stuttering Better? Ensayo clínico aleatorizado con cegamiento simple</p>	<p>Indicaron que la olanzapina disminuyó más la gravedad de la tartamudez que el haloperidol. Propusieron que la diferencia en la eficacia podría deberse a otros neurotransmisores como la serotonina ya que la olanzapina a diferencia del haloperidol presenta un antagonismo en los receptores 5HT_{2a} de la serotonina. Utilizaron instrumentos objetivos de medición (cuestionario de Van Riper). Describieron somnolencia, boca seca y letargia en más de 20% de los sujetos que tomaron el haloperidol. Por su parte reportaron somnolencia leve o moderada con la olanzapina, además indicaron que la misma fue mejor tolerada que el haloperidol. Los autores concluyeron que la olanzapina tiene un mejor impacto en control de la tartamudez y se podría recomendar como primera opción y bajo un control cuidadoso en adultos con tartamudez.</p>
<p>19 Treatment with medications affecting dopaminergic and serotonergic mechanisms: Effects on fluency and anxiety in persons who stutter Ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado con placebo</p>	<p>Stager et al. (2005) Estudio de 11 sujetos, duración propuesta 18 semanas. Indicaron que el estudio tuvo que ser suspendido antes de ser finalizado ya que dos individuos presentaron síntomas compatibles con el síndrome de discontinuación a la paroxetina (fase cruzada del estudio). Se dio paroxetina 50 mg y pimozida 10 mg cada día. La pimozida demostró una mejoría significativa en el porcentaje de tiempo de habla fluida, la paroxetina en cambio no obtuvo este efecto de manera significativa. Sugieren que la mejoría con la pimozida se debe a su efecto bloqueante de la dopamina sobre los ganglios basales, que a su vez podría reducir el tono dopaminérgico anormalmente elevado que precipitaría la tartamudez. Utilizaron instrumentos formales de medición del habla. Efectos secundarios con paroxetina: principalmente se describieron sedación, ansiedad, visión borrosa, náuseas, disfunción sexual, fatiga y cambios en el apetito.</p>

Por otro lado, la pimozida presentó fundamentalmente ansiedad, fatiga, visión borrosa, mareo e insomnio.

Los investigadores concluyeron que, si bien la pimozida mejoró significativamente el habla fluida, su uso fue asociado a un gran número de efectos secundarios no bien tolerados y debido a esto, fue considerada por los investigadores como un riesgo para el tratamiento de la tartamudez.

20	Fluoxetine for Persistent Developmental Stuttering Reporte de caso	Kumar y Balan (2007)	<p>Paciente masculino de 22 años con tartamudez.</p> <p>Se le inició fluoxetina con 10 mg y posteriormente se aumentó a 20 mg cada día.</p> <p>Indicaron que a las tres semanas el paciente reportó desaparición de su tartamudez, a los 4 meses este dato fue corroborado por un terapeuta del lenguaje.</p> <p>Postularon que la fluoxetina produjo este efecto ya que ayuda con la ansiedad asociada al habla, además indicaron que existe una interacción estrecha entre los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos, donde las neuronas serotoninérgicas modulan indirectamente la tasa de disparo del sistema dopaminérgico.</p> <p>No describen uso de instrumentos de fluidez.</p> <p>No hubo reporte de efectos secundarios.</p> <p>Los investigadores propusieron que la fluoxetina podría ser útil, aunque también indicaron que se necesitarían más estudios para poder recomendarla.</p>
21	Asenapine for the Treatment of Stuttering: An Analysis of Three Cases Reporte de caso	Maguire et al. (2011)	<p>Reportaron tres adultos con tartamudez que respondieron bien a la asenapina.</p> <p>La dosis fue de 5 a 10 mg cada día.</p> <p>Se utilizó la escala GGI-1 (Clinical Global Impression Improvement Subscale), obtuvieron una mejoría en su fluencia entre un 60 a 75%.</p> <p>Indicaron que la medicación fue bien tolerada, los principales efectos secundarios fueron sedación leve y ganancia de peso.</p>

Los investigadores indicaron que la asenapina podría ser efectiva y bien tolerada, sin embargo, recomendaron realizar ensayos clínicos para poder corroborarlo.

22	Exploratory Randomized Clinical Study of Pagoclone in Persistent Developmental Stuttering Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Maguire et al. (2010)	<p>Estudio involucró a 120 sujetos.</p> <p>Fue diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la pagoclona.</p> <p>La pagoclona es un modulador no benzodicepínico GABAa, más concretamente un agonista parcial de los receptores GABAa.</p> <p>La dosis empleada fue de 0.3 a 0.6 mg vía oral cada día.</p> <p>Propusieron que la pagoclona mejoró los síntomas de la tartamudez al modular indirectamente el sistema dopaminérgico a través del neurotransmisor GABA.</p> <p>Se realizaron análisis con instrumentos de medición formales.</p> <p>Indicaron que la pagoclona produjo una reducción media de un 19.4% en sílabas tartamudeadas mientras que el placebo obtuvo un 5.1%.</p> <p>En la fase abierta (un año) se observó una disminución del 40% de sílabas tartamudeadas.</p> <p>Efecto secundario más frecuente fue el dolor de cabeza, además se reportó también fatiga y somnolencia.</p> <p>Los investigadores concluyeron que la pagoclona fue eficaz en reducir los síntomas de la tartamudez y además fue bien tolerada.</p>
23	Stuttering: Neuropsychiatric Features Measured by Content Analysis of Speech and the Effect of Risperidone	Maguire et al. (1999)	<p>Estudio que involucró a 21 personas adultas con tartamudez.</p> <p>Se dio risperidona en una dosis de 0.5 a 2 mg cada día (según tolerancia).</p> <p>Se utilizaron escalas medicación.</p> <p>Los resultados indicaron que la risperidona fue significativamente mejor que el placebo para disminuir la gravedad de la tartamudez.</p> <p>Reportaron que no se presentó ninguna mejoría con el placebo.</p> <p>No se brindaron datos de efectos secundarios o porcentajes de mejoría.</p>

on Stuttering Severity		
Ensayo doble ciego controlado con placebo		
24	Risperidone for the treatment of stuttering	Maguire et al. (2000)
Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo		
<p>Estudio involucró a 16 adultos con tartamudez. Se utilizó la risperidona con dosis entre 0.5 mg a 2 mg cada día. Indicaron que la risperidona mejoró todas las medidas de severidad en comparación al placebo.</p> <p>Utilizaron escala de medicación (SSI-3).</p> <p>Comentaron que hubo sujetos que respondieron a dosis bajas y otros a dosis más altas.</p> <p>Narraron que la risperidona fue bien tolerada, no se presentaron síntomas extrapiramidales ni acatisia.</p> <p>El efecto más frecuente fue la sedación, la misma fue transitoria o resolvió disminuyendo la dosis.</p> <p>Una mujer presentó galactorrea y amenorrea.</p> <p>Postularon que, aunque el mecanismo del porqué la risperidona redujo la tartamudez no está totalmente claro, este podría estar ligado al bloqueo de los receptores D2 de la dopamina en el estriato, provocando un aumento del metabolismo estriatal con la subsiguientemente disminución en la tartamudez.</p> <p>Concluyeron que para considerar el uso de la risperidona en la tartamudez se necesitan más estudios.</p>		
25	Ecopipam as a pharmacologic treatment	Maguire et al. (2019)
<p>El estudio involucró a 10 sujetos y duró 8 semanas.</p> <p>El objetivo principal fue valorar de manera preliminar la eficacia del ecopipam en adultos con tartamudez de moderada a grave.</p>		

<p>of stuttering Ensayo clínico piloto abierto</p>	<p>La dosis fue de 50 a 100 mg cada día (según tolerancia). El ecopipam es un medicamento en fase de investigación que actúa como antagonista selectivo de los receptores D1 de la dopamina. Indicaron que fue bien tolerado y no describieron efectos adversos. El medicamento mostró una mejoría en la gravedad de la tartamudez que fue corroborado a través de múltiples medidas objetivas. Llamó la atención que los sujetos con tartamudez moderada obtuvieron ganancias significativas en la severidad general de la tartamudez según el instrumento SSI-4; mientras que los portadores de una tartamudez muy severa mostraron ganancias mínimas. Concluyeron que debido a los hallazgos positivos se justificaba la realización de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego para examinar la eficacia del ecopipam.</p>
<p>26 A case series on the effectiveness of lurasidone in patients with stuttering. Ensayo clínico abierto no aleatorizado</p>	<p>Charoensook y Maguire (2017) El estudio involucró a 7 sujetos con tartamudez. Se utilizó el medicamento lurasidona, que es un potente antagonista de los receptores D2 de la dopamina con un perfil de efectos adversos relativamente favorable. Utilizaron las escalas de detección subjetiva de la tartamudez (SSS) y la escala de impresión clínica global (CGI). Indicaron que se observó una mejoría notable y estadísticamente significativa en todas las áreas de la tartamudez. No se describieron efectos secundarios.</p>

Discusión de resultados

En este trabajo de investigación se obtuvo una muestra muy heterogénea de artículos científicos, en total se analizaron 26 estudios, muchos de ellos con diferente diseño y metodología, así se obtuvieron resultados derivados desde ensayos clínicos aleatorizados hasta estudio de casos.

Aun así, se decidió realizar de esta manera, ya que una de las principales limitaciones fue la escasez de ensayos clínicos sobre el tema de este estudio.

Además, cabe resaltar que hasta el día de hoy la mayor parte de la investigación relacionada con el tratamiento farmacológico de la tartamudez se restringe a estudios de casos y ensayos clínicos con muestras pequeñas.

A continuación, se realizará un análisis exhaustivo considerando los objetivos de la investigación y basándose en los resultados obtenidos de los estudios seleccionados.

A lo largo de la historia, se han utilizado muchos medicamentos para tratar la tartamudez, pero vale la pena enfatizar que, hasta el día de hoy, ninguno de ellos ha sido aprobado específicamente para este trastorno de forma oficial por agencias reguladoras como la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), (G. A. Maguire et al., 2020).

Si bien es cierto, la causa exacta de la tartamudez sigue siendo desconocida, si se dispone evidencia donde se relaciona con alteraciones en el sistema dopaminérgico en áreas específicas de los ganglios basales.

En este mismo contexto, la investigación de estudios de imagen ha sugerido que las personas con tartamudez persistente del desarrollo presentan un hipometabolismo del estriado provocado por un aumento de la actividad de la dopamina, es así, como esta evidencia proporciona un mecanismo plausible de cómo los antagonistas de la dopamina disminuyen la tartamudez, ya que los mismos producen un aumento del metabolismo estriatal mediante el bloqueo de los receptores D2 de la dopamina en el estriado (Ha & Maguire, 2021), (Maguire et al., 2019) y (Maguire et al., 2004).

Esto es respaldado por otros estudios, que también han postulado que los niveles elevados de la dopamina en el estriato provocan una menor actividad de esta área con la consecuente producción de la tartamudez.

Si bien es cierto, los datos farmacológicos y de ciencia básica han revelado que la hiperactividad de la dopamina es común entre los individuos con tartamudez, y los sujetos suelen empeorar cuando se emplean medicamentos estimulantes que actúan sobre la dopamina como el metilfenidato (MPH) (SheikhBahaei et al., 2022), también se tiene registro de casos donde al utilizar este mismo fármaco (MPH), más bien se ha obtenido una mejora significativa en los síntomas de la severidad de la tartamudez (SheikhBahaei et al., 2022), (Rabaey et al.,2015) y (Devroey et al.,2012).

Esto podría nuevamente abrir el debate sobre los factores que están relacionados con la etiología de la tartamudez, ya que es muy probable que aún no se hayan determinado otros elementos que desempeñan un papel fundamental (SheikhBahaei et al., 2022).

Al mismo tiempo, como se dijo anteriormente, se ha demostrado en múltiples estudios, que una actividad anormal de la dopamina en los ganglios basales está fuertemente asociada a la tartamudez, además, se ha planteado la hipótesis de que un desequilibrio y no solo un aumento en la actividad de la dopamina puede estar relacionado con la génesis del trastorno (SheikhBahaei et al., 2022).

Se sabe, que la señalización y la distribución de la dopamina en las neuronas y los astrocitos están moduladas principalmente por el transportador de dopamina (DAT), este transporta la dopamina a las terminales presinápticas, donde posteriormente actúa el transportador vesicular de monoaminas (VMAT-2), que se encarga de transportar la dopamina a las vesículas sinápticas (SheikhBahaei et al., 2022).

Es así, como cada neurona dopaminérgica tiene su actividad basal, y la perturbación en el DAT o el VMAT-2 pueden causar alteraciones en las concentraciones extracelulares e intracelulares de dopamina. Además, es probable que la actividad dopaminérgica basal determine el nivel de aumento de la dopamina inducido por el metilfenidato.

Debido a la naturaleza conflictiva de los estudios que muestran que la tartamudez es inducida o mejorada por el metilfenidato, puede ser apropiado hipotetizar que la dopamina tiene un papel complicado y variable en la tartamudez (SheikhBahaei et al., 2022).

Se ha propuesto que ciertos pacientes que responden bien a los estimulantes dopaminérgicos y mal a los agentes antagonistas D2 pueden tener un subtipo diferente de tartamudez en comparación con los que responden bien a los agentes antagonistas D2 y mal a los estimulantes dopaminérgicos (SheikhBahaei et al., 2022).

Además, es aceptado que el metilfenidato actúa uniéndose al DAT en las membranas celulares presinápticas para bloquear la recaptación de dopamina, por lo tanto, estos hallazgos en que el MPH puede atenuar la tartamudez en un subgrupo de personas con el trastorno apoyarían la hipótesis de que la misma no podría ser simplemente el resultado de un exceso de dopamina, sino que más bien estaría relacionada a un desequilibrio entre la activación de los receptores D1 y D2 (SheikhBahaei et al., 2022).

Además, el metilfenidato, a través de la alteración de la función del VMAT-2, puede redistribuir las vesículas de dopamina de la membrana plasmática a las reservas citoplasmáticas, por lo tanto, los efectos terapéuticos del MPH podrían producirse cuando se da una liberación de dopamina sináptica lenta y constante.

Además, recientemente se ha propuesto que los astrocitos, las células no neuronales con forma de estrella del cerebro, podrían tener un papel clave en la fisiopatología de la tartamudez.

La implicación de los astrocitos en la señalización dopaminérgica y su papel modulador de los circuitos neuronales en los ganglios basales sugieren además que el mecanismo subyacente de la tartamudez dista de ser sencillo.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado que los medicamentos más efectivos para tratar la tartamudez han sido los agentes que bloquean la dopamina, sin embargo, su uso podría verse limitado por su perfil de efectos secundarios (Maguire et al., 2019.).

Si bien es cierto, esta clase de medicamentos presentan cualidades sedantes, es muy probable que la eficacia demostrada en la tartamudez esté relacionada con sus efectos sobre la dopamina y no con un mero efecto ansiolítico o sedante (Maguire et al., 2020), esto ha sido comprobado por (Kaminski et al., 2018), (Maguire et al., 2012) y (Bothe, Davidow, Bramlett, Franic, et al., 2006) quienes indicaron que estudios donde se han utilizado benzodiazepinas, barbitúricos, antihistamínicos, anticonvulsivantes, que son fármacos muy sedantes, no han tenido efectos beneficiosos sobre el placebo en el tratamiento de la tartamudez.

Es así, como al día de hoy todos los medicamentos que han demostrado mejoría de una u otra forma en la tartamudez, están involucrados directa o indirectamente con el sistema dopaminérgico.

Por último, cabe resaltar que en la revisión sistemática donde revisaron 31 artículos y realizada por (Bothe, Davidow, Bramlett, & Ingham, 2006), en la cual indicaron que ellos no podían recomendar ninguna medicación para el tratamiento de la tartamudez debido a que ningún fármaco cumplía con los criterios que ellos incluyeron en dicho estudio.

Los mismos colocaron 5 criterios metodológicos de los cuales los artículos debían cumplir al menos 3 requisitos básicos para poder considerar los estudios adecuados.

Dentro de esos requisitos algunos se podrían considerar como sumamente estrictos o poco razonables, ya que solo podían recomendar una medicación si la misma disminuía la tartamudez a menos de un 5% o bien debía de bajar la frecuencia de la misma en un 50% o más.

Para finalizar, si bien es cierto, la mayoría de estudios aún persiste con la debilidad metodológica que los autores señalaron considero poco razonable o inapropiado recomendar solo medicamentos que puedan disminuir la tartamudez a menos de un 5% o considerar solo fármacos que puedan reducir la misma en un 50% o más.

Dado la complejidad del tema y con el afán a que al lector se le facilite su lectura y comprensión, se describirá cada grupo de medicamentos por separado.

Antipsicóticos

Todos los medicamentos antipsicóticos, tanto los típicos como los atípicos se piensa que su mecanismo de acción fundamental y principal en la disminución de la tartamudez es el bloqueo de los receptores D2 de la dopamina en el estriato.

A continuación, se describirán los antipsicóticos nombrados en los estudios seleccionados en este trabajo de investigación.

Haloperidol

Es un antipsicótico de primera generación (antipsicótico típico).

Las primeras investigaciones realizadas en 1980 demostraron el antipsicótico bloqueador de la dopamina de primera generación haloperidol, mejoraba la fluidez al aumentar la actividad cerebral en las áreas del habla (Maguire et al., 2012).

Diversos estudios han demostrado mejoría significativa en cuanto al número de palabras tartamudeadas, velocidad del habla y reducción de los movimientos motores asociados a la tartamudez, sin embargo a pesar de esto el cumplimiento de la medicación era escaso debido a los efectos secundarios que presentaba (Maguire et al., 2012).

Además, lamentablemente, este medicamento tuvo una baja tolerabilidad y un escaso cumplimiento a largo plazo debido a los efectos secundarios incapacitantes que produjo (disforia, disfunción sexual, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, etc),

Sin embargo, la investigación sobre el haloperidol condujo a más estudios de imágenes cerebrales, que confirmaron una vez más que la tartamudez estaba asociada con una actividad cerebral disminuida principalmente en el estriato secundario a niveles anormalmente aumentados de dopamina (Maguire et al., 2012).

En un estudio que se realizó en el año 2013, el haloperidol se comparó con la olanzapina durante 12 semanas y los investigadores concluyeron que este último medicamento redujo la gravedad de la tartamudez más que el haloperidol, al mismo tiempo la olanzapina produjo en los sujetos menos efectos secundarios y fue mucho mejor tolerada (Shaygannejad et al., 2013).

Si bien es cierto, el estudio indicó que el haloperidol mejoró los síntomas de la tartamudez, el resultado fue menor que la olanzapina (Shaygannejad et al., 2013).

En cuanto a efectos secundarios, el haloperidol presentó somnolencia, boca seca y letargia en al menos 20% de los pacientes (Shaygannejad et al., 2013).

Pimozida

Es un antipsicótico de primera generación (antipsicótico típico).

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado la pimozida se comparó con la paroxetina (Stager et al., 2005).

En el mismo se describió que la pimozida a dosis de 10 mg vía oral cada día demostró una mejoría significativa en el porcentaje de tiempo de habla fluida en comparación a la paroxetina, sin embargo, los investigadores indicaron que la misma presentó una gran cantidad de efectos secundarios no bien tolerados como ansiedad, fatiga, visión borrosa, mareos, insomnio, efectos extrapiramidales etc. (Stager et al., 2005).

Los investigadores concluyeron, que si bien es cierto la pimozida presentó mejoría significativa en la tartamudez, recomendar su uso es un riesgo debido a la gran cantidad de efectos secundarios que observaron (Stager et al., 2005).

Olanzapina

La olanzapina pertenece al grupo de los antipsicóticos de segunda generación o también llamados antipsicóticos atípicos.

Diversos estudios que comprenden desde ensayos clínicos doble ciego hasta reporte de casos han demostrado que la olanzapina mejoró significativamente los síntomas de severidad de la tartamudez (Shaygannejad et al., 2013), (Mozos et al., 2012), (Maguire et al., 2012) y (Maguire et al., 2004).

Un ensayo clínico controlado con placebo a doble ciego realizado por (Maguire et al., 2004) demostró que la olanzapina a dosis de 2.5 a 5 mg vía oral cada día fue estadísticamente superior al placebo en tres mediciones objetivas de la severidad de la tartamudez, los investigadores consideraron la mejoría clínicamente significativa y en promedio los síntomas de la tartamudez disminuyeron en un 33%.

Es importante recalcar que los participantes que siguieron en el estudio (extensión del mismo por un año) continuaron mejorando a los 6 meses y al año, lo que sugiere que un ensayo clínico de tratamiento farmacológico para la tartamudez debería medirse en meses en lugar de semanas.

Los mismos investigadores indicaron que los principales efectos observados fueron una sedación leve y aumento de peso (3.5 kg en promedio).

Además comentaron que la olanzapina tiene efectos únicos en relación a otros agentes bloqueantes de la dopamina, ya que la misma puede modificar e impactar en la transmisión gabèrgica y glutamatérgica, la misma induce una regulación a la baja de los receptores GABA-A postsinápticos y esto le podría dar un efecto beneficio (Maguire et al., 2004).

Otro ensayo clínico aleatorizado de cegamiento simple que comprendió a 93 sujetos (Shaygannejad et al., 2013) comparó la efectividad de la olanzapina 5 mg con el haloperidol 2.5 mg vía oral cada día, los investigadores concluyeron que la olanzapina redujo la gravedad de la tartamudez más que el haloperidol, los mismos propusieron que la mayor efectividad podría estar asociada en parte a otros neurotransmisores como la serotonina, se sabe que la olanzapina como otros antipsicóticos de segunda generación también bloquean los receptores de la serotonina 5HT2a y esto podría brindar algunos efectos beneficiosos, sin embargo no describieron más a fondo esta posible explicación.

En cuanto a efectos secundarios describieron leve o moderada somnolencia con la olanzapina, pero en general fue mucho mejor tolerada que el haloperidol.

Estos investigadores concluyeron que la olanzapina podría ser recomendada como tratamiento de primera línea para controlar la tartamudez siempre y cuando se dé un control y seguimiento cuidadoso.

Otro estudio, (Mozos et al., 2012) en un reporte de caso, indicaron que un paciente de 33 años mejoró significativamente su tartamudez con 5 mg de olanzapina vía oral todos los días.

Para finalizar, los estudios indicaron que la medicación fue bien tolerada y el cumplimiento muy alto.

Risperidona

Es un antipsicótico de segunda generación.

Al igual que la olanzapina se han realizado una cantidad de estudios importantes que comprenden desde ensayos clínicos aleatorizados a reporte de casos (Generali & Cada, 2014), (Maguire et al., 2012), (Busan et al., 2005.), (Ranjan et al., 2006a), (G. A. Maguire et al., 2000) y (Maguire et al., 1999).

En un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 16 adultos con tartamudez se utilizó risperidona entre 0.5 mg a 2 mg vía oral cada día por 6 semanas (Maguire et al., 2000).

Los investigadores indicaron que la risperidona tuvo una mejoría significativa de todas las medidas de la severidad de tartamudez en comparación al grupo control, comentaron que hubo mayor mejoría en el porcentaje de sílabas y tiempo total en tartamudez.

Además, describieron que algunos sujetos respondieron mejor a dosis bajas (0.5 mg día) que a las altas (2 mg día) y viceversa.

Comentaron que la medicación fue bien tolerada, ninguno de los participantes tuvo efectos extrapiramidales y el efecto más frecuente fue la sedación, la cual fue transitoria y resolvió por sí sola o bien disminuyendo la dosis, una paciente reportó amenorrea y galactorrea.

Los mismos concluyeron que la risperidona podría ser efectiva para la tartamudez.

Por su parte, otro ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo de 6 semanas de duración y que involucró a 21 sujetos, realizado por (Maguire et al., 1999) indicaron que la risperidona a dosis de 0.5 a 2 mg vía oral cada día también produjo mejoría significativa en las medidas de severidad de la tartamudez en comparación al placebo.

Los investigadores comentaron que la medicación fue bien tolerada y reportaron como efecto secundario más frecuente la sedación.

(Ranjan et al., 2006) presentaron un reporte de caso donde un sujeto de 42 años portador de trastorno afectivo bipolar y tartamudez se le añadió risperidona 1 mg vía oral cada día disminuyendo su tartamudez dramáticamente al mes, y al aumentar la misma a 2 mg vía oral cada día desapareció completamente.

Además, comentaron que al suspender la risperidona su tartamudez retornó a niveles pre-tratamiento.

Otro reporte de caso fue realizado por (Busan et al., 2005), a un adulto de 24 años tomó 0.5 mg de risperidona vía oral cada día por 6 semanas y reportaron que la severidad de tartamudez paso de severa a leve según el instrumento de severidad de la tartamudez (SSI), además los movimientos involuntarios asociados a la tartamudez también disminuyeron notablemente.

Los investigadores indicaron que la risperidona fue bien tolerada.

Asenapina

La asenapina es un antipsicótico de primera generación de más reciente creación que la risperidona y la olanzapina, y está asociada a un menor aumento de peso en comparación a otros antipsicóticos atípicos (Maguire et al., 2012).

(Maguire et al., 2011) informaron de tres casos de adultos con tartamudez que respondieron bien a la asenapina con dosis de 5 a 10 mg sublingual cada día.

En todos los casos se produjo una mejoría importante de la fluidez, sin embargo, no se tomaron medidas formales para cuantificar la misma.

La medicación fue bien tolerada, un sujeto reportó sedación, otro un aumento de peso de 4.5 kg.

Los autores del estudio indicaron que, según estos reportes de casos, la asenapina podría ser un medicamento eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la tartamudez, y concluyeron recomendando la realización de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo para investigar más a fondo esta aseveración.

Aripiprazol

Es un antipsicótico atípico, funciona principalmente como agonista parcial de los receptores D2 y 5HT1A, y un antagonista de los receptores 5HT2A.

Se piensa que el aripiprazol tiene utilidad en la tartamudez al disminuir la actividad dopaminérgica actuando como un antagonista de los receptores D2 postsinápticos cuando hay exceso de dopamina (Tran et al., 2008).

Además, también puede disminuir la síntesis de dopamina y liberar desde la terminal nerviosa presináptica su acción como un agonista en los autorreceptores presinápticos D2 (Tran et al., 2008).

Se tienen dos reportes de casos con el uso del aripiprazol , (Bharadwaj & Andrade, 2020) indicaron que un sujeto masculino de 26 años con tartamudez severa respondió de manera positiva.

Relataron que con 5 mg de aripiprazol vía oral cada día el paciente presentó una mejoría notable tanto en la fluidez como en los movimientos involuntarios asociados al habla.

Sin embargo, el sujeto desarrolló efectos secundarios como bradiquinesia, temblor y leve acatisia que fueron intolerables aun disminuyendo la dosis a 2.5 mg vía oral cada día.

Comentaron que, al suspender la medicación, su tartamudez volvió al nivel pretratamiento y sus efectos secundarios desaparecieron.

Por otro lado, (Tran et al., 2008) describieron que un sujeto masculino de 38 años respondió favorablemente al aripiprazol presentando una mejoría significativa en su tartamudez.

Se inició con dosis de 5 mg vía oral cada día y se aumentó hasta 15 mg vía oral cada día, el paciente reportó acatisia leve y despertar temprano, los cuales resolvieron por sí mismos después de la primera semana.

Se utilizó el instrumento Riley Stuttering Severity Instrument (SSI-3) donde pasó de una tartamudez grave a leve, tuvo una disminución de un 75% en el porcentaje de sílabas tartamudeadas y un 89% en la duración relacionada a la tartamudez, además de una baja importante en los movimientos motores involuntarios asociados al habla.

Los investigadores reportaron que, a pesar de los efectos secundarios previamente descritos, la medicación fue bien tolerada y concluyeron que el aripiprazol impresiona ser un medicamento prometedor, pero se necesitaría de ensayos clínicos controlados con placebo a doble ciego para evaluar de forma definitiva la seguridad y eficacia en la tartamudez.

Lurasidona

Es un antipsicótico de segunda generación también llamado atípico. (Charoensook & Maguire, 2017) realizaron un ensayo clínico abierto no aleatorizado con lurasidona que involucró a 7 sujetos.

Se utilizaron las escalas de detección subjetiva de la tartamudez (SSS) y de impresión clínica global (CGI).

Según los investigadores, se observó una mejoría notable y estadísticamente significativa en todas las áreas de la severidad de la tartamudez.

Los mismos concluyeron que la lurasidona demostró una mejoría en los síntomas subjetivos y la misma fue bien tolerada.

Ecopipam

El ecopipam es un antagonista selectivo de la familia de receptores de la dopamina D1, es aún un medicamento en fase experimental que se está probando como tratamiento de diversas patologías, como el síndrome de Lesch-Nyhan, el síndrome de Gilles de la Tourette, los trastornos del habla como la tartamudez y el síndrome de las piernas inquietas (Maguire et al., 2020).

Al ser un antagonista selectivo del receptor de la dopamina D1 debería de tener en comparación a los antagonistas de los receptores de la dopamina D2 un mejor perfil de efectos adversos, además no se han reportado hasta el momento síntomas extrapiramidales de tipo parkinsonismo o problemas metabólicos típicos de los antagonistas D2 (Maguire et al., 2019).

Es así, como los investigadores han indicado que a pesar de los diversos estudios que han demostrado que los antagonistas D2 de la dopamina son eficaces para reducir la gravedad de los síntomas de la tartamudez, podrían estar asociados a efectos metabólicos adversos y un riesgo para el desarrollo de trastornos del movimiento (Maguire et al., 2019).

Los investigadores indicaron que la tartamudez es susceptible de tratamiento farmacológico y la manipulación de la dopamina (no solo los receptos D2 de la dopamina) parece ser un objetivo viable para la farmacoterapia ya que este neurotransmisor parece desempeñar un papel central en la etiología de la tartamudez (Maguire et al., 2019).

Debido a lo expuesto anteriormente, (Maguire et al., 2019) realizaron un ensayo piloto abierto con ecopipam 100mg vía oral cada día en 10 sujetos con tartamudez, el mismo tuvo una duración de 8 semanas.

Si bien, es un estudio preliminar, el cual se centró en la eficacia y tolerabilidad del ecopipam en adultos que presentaban una tartamudez de moderada a grave, el mismo obtuvo resultados prometedores.

Comentaron que los participantes con una tartamudez moderada obtuvieron ganancias significativas en diferentes escalas de severidad, sin embargo 2 participantes con tartamudez muy grave solo obtuvieron ganancias mínimas.

Los investigadores indicaron que fue bien tolerado y no tuvo efectos adversos.

Concluyeron que el estudio demostró una mejora en la gravedad de la tartamudez a través de múltiples medidas objetivas y subjetivas, estos resultados apoyarían la necesidad de realizar un ensayo clínico aleatorizado y controlado a doble ciego para valorar la eficacia más a fondo en la tartamudez.

Inhibidores del transportador vesicular de la monoamina 2

Deutetrabenazina

La deutetrabenazina es un inhibidor de la VMAT-2 (transportador vesicular de la monoamina 2) y está indicada para el tratamiento de trastornos del movimiento hiperquinéticos como la discinesia tardía (Ha & Maguire, 2021).

Si bien es cierto, los agentes de acción antidopaminérgica han demostrado su eficacia en la tartamudez persistente del desarrollo, muchos de ellos han tenido un alcance limitado, además algunos estudios han confirmado que no todos los pacientes responden de una manera adecuada a los antagonistas de los receptores de dopamina D2 o simplemente no son bien tolerados, es por esto, que se justifica seguir en la búsqueda de agentes farmacológicos con mecanismos de acción alternativos o diferentes (Ha & Maguire, 2021).

Es así, como los autores indican que la deutetrabenazina podría utilizarse al menos como coadyuvante farmacológico en la tartamudez.

Ahora bien, los inhibidores de la VMAT-2 disminuyen la actividad de la dopamina no antagonizando el receptor, sino disminuyendo los niveles de la misma en la neurona presináptica, es así como estos inhibidores disminuyen predominantemente la actividad de la dopamina (Ha & Maguire, 2021).

(Ha & Maguire, 2021) describen un reporte de caso de un sujeto masculino de 20 años de edad con tartamudez.

El mismo estaba tomando aripiprazol 30 mg cada día vía oral con buena respuesta a su tartamudez, sin embargo, con el paso del tiempo desarrolló una discinesia tardía y aumento de peso considerable.

Por lo que se decidió añadir al aripiprazol la deutetrabenazina, iniciando con 6 mg vía oral y aumentando paulatinamente a 12 mg bid vía oral, lo que produjo una considerable mejora en su disquinesia tardía y una mayor disminución de su tartamudez.

Los autores del estudio resaltaron que la combinación de estos dos medicamentos fue bien tolerada por el paciente y no experimentó ningún efecto adverso.

Sin embargo, es necesario seguir investigando para determinar si tal aumento farmacológico proporcionaría un sinergismo en el efecto terapéutico.

Por otro lado, los investigadores postularon que la deutetrabenazina junto con la valbenazina, las cuales han recibido la aprobación de la FDA para tratar la discinesia tardía, podrían tener potencial como posibles tratamientos farmacológicos para la tartamudez.

Es así como, estos medicamentos podrían ser administrados concomitantemente con antagonistas de la dopamina o agonistas parciales de la dopamina para reducir los síntomas discinéticos (si los hubiera) y posiblemente mejorar los síntomas de la severidad de la tartamudez (Ha & Maguire, 2021).

Además, los investigadores señalaron, que en el futuro podría estar justificada una investigación adicional con ensayos clínicos controlados para determinar la posible monoterapia o terapia de aumento con los inhibidores VMAT-2 en la tartamudez (Ha & Maguire, 2021).

Estimulantes del sistema nervioso central

Metilfenidato

El metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central y ha presentado resultados controversiales en la tartamudez.

Cabe mencionar que existe una fuerte comorbilidad entre la tartamudez y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) por lo que estos dos trastornos podrían estar relacionados de alguna manera (SheikhBahaei et al., 2022).

(Devroey et al.,2012) realizaron un estudio de reporte de caso, describieron la reducción notable de la tartamudez tras la ingesta también única de 20 mg de MPH en un sujeto masculino de 18 años.

Si bien, el estudio original se diseñó para valorar los efectos cognitivos del MPH en adultos jóvenes sanos, el sujeto reportó espontáneamente que después de la toma del medicamento obtuvo una mejoría en su fluidez, la cual desapareció al siguiente día.

Los investigadores concluyeron que la MPH merece una mayor investigación y recomendaron la realización de ensayos clínicos.

Por su parte, (*Rabaeys et al, 2015*) realizaron un ensayo clínico doble ciego aleatorizado y cruzado, donde participaron 15 sujetos masculinos, se evaluó los efectos de una dosis única de 20 mg de metilfenidato (MPH) en comparación al placebo.

Los investigadores pudieron observar que una única dosis de MPH produjo una disminución objetiva y significativa en el número de momentos de tartamudeo durante el habla y la lectura, lo cual no ocurrió con el placebo.

Los mismos pudieron concluir que el MPH redujo la severidad de la tartamudez de una manera estadísticamente significativa, sin embargo, este resultado no fue percibido subjetivamente por los sujetos, probablemente por el hecho tenían expectativas más altas y esperaban una disminución más drástica en la frecuencia de la tartamudez (*Rabaeys et al, 2015*).

En general, el MPH mejoró claramente la tartamudez en algunos de los participantes. Pero por razones desconocidas, el pareció tener poco o ningún efecto en algunos otros sujetos.

Los investigadores indicaron, que a raíz de esta diferencia en los resultados se puede deducir que la tartamudez sea un grupo heterogéneo de trastornos con diferentes vías causales y no una entidad única , además subrayaron que es necesario investigar más sobre los probables subtipos o subgrupos, así como sus potenciales causas asociadas (*Rabaeys et al, 2015*).

Los autores indicaron que si bien algunos estudios han demostrado que un estado hiperdopaminérgico en el cerebro podría estar relacionado a la tartamudez, aun el papel de los receptores de dopamina (D1) y de los receptores D2 en el trastorno no está del todo claro (*Rabaeys et al, 2015*).

Es así, como algunos adultos que con tartamudez mejoran con bloqueadores de la dopamina D1 o D2, mientras que otros más bien empeoran (*Rabaeys et al, 2015*).

Además, parece que el MPH está asociado a una estimulación indirecta de los receptores D1 en la corteza prefrontal y una disminución de los receptores D2 (*Rabaeys et al, 2015*).

En la misma línea, en modelos de roedores, el metilfenidato también demostró inhibir la captación de dopamina en el estriado, el núcleo accumbens, el tubérculo olfativo y el córtex prefrontal (*SheikhBahaei et al., 2022*) y (*Rabaeys et al, 2015*).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepressivos tricíclicos

Si bien, se desconoce a ciencia cierta por qué algunos de estos medicamentos han demostrado cierto beneficio en la tartamudez, si se han descrito algunas hipótesis al respecto.

Según (*Kumar & Balan, 2007*) y (*Stager et al., 2005*) estos medicamentos pueden tener dos mecanismos probables de actuación:

- 1- Disminuyendo la ansiedad asociada al habla.
- 2- Modulando indirectamente las neuronas dopaminérgicas, se sabe que hay una interacción estrecha entre el sistema serotoninérgico y el dopaminérgico, en donde las neuronas serotoninérgicas modulan el ritmo de disparo del sistema dopaminérgico.
- 3- Provocando cambios adaptativos inducidos por el tratamiento crónico en la función del receptor presináptico de la serotonina (desensibilización del autorreceptor) con el consiguiente impacto sobre la vía dopaminérgica.

A continuación, se describirán los fármacos que han sido utilizados.

Paroxetina

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado en donde se comparó la paroxetina 50 mg vía oral por día y la pimozida 10 mg vía oral por día en la tartamudez, la paroxetina demostró una mejoría en el porcentaje de tiempo de habla fluida, sin embargo dicho efecto fue catalogado como no significativo (*Stager et al., 2005*).

Los investigadores indicaron que tuvieron que terminar el ensayo antes de su finalización ya que los sujetos presentaron efectos secundarios severos durante la retirada de la paroxetina.

El estudio estaba diseñado para tener una duración de 18 semanas, sin embargo, no se pudo concluir ya que los sujetos al suspenderles abruptamente la paroxetina (fase de cruzamiento) presentaron síntomas y signos que fueron compatibles con un síndrome de discontinuación, además la paroxetina se dio solamente por 6 semanas, tiempo en donde esta medicación podría estar iniciando a hacer su efecto terapéutico.

Los mismos investigadores indicaron que los datos debido a la culminación anticipada del estudio, debían de ser interpretados con mucha cautela.

Durante el tiempo del estudio los sujetos que tomaron la paroxetina presentaron los siguientes efectos secundarios: ansiedad, visión borrosa, mareo e insomnio.

En otro ensayo clínico controlado aleatorizado con placebo, realizado por (Busan et al., 2009a), se valoró el uso de la paroxetina durante 12 semanas a una dosis de 20 mg vía oral cada día.

En este estudio se midió el porcentaje de palabras tartamudeadas y la cantidad de movimientos asociada al habla, donde se demostró que la paroxetina no tuvo un impacto en el porcentaje de palabras tartamudeadas, pero si hubo una disminución clínicamente significativa de los movimientos asociados al habla disfluyente (músculos faciales).

Si bien, el porcentaje de palabras mejoró con la paroxetina, este cambio no fue clínicamente significativo.

Estos investigadores propusieron que la paroxetina podría actuar principalmente en aspectos cualitativos de la tartamudez como en la disminución de los movimientos asociados al habla y no en síntomas cuantitativos, como la medición de la tartamudez en el habla.

Además, consideraron que los movimientos asociados al habla en la tartamudez deberían de incluirse dentro de los criterios diagnósticos y no solo como síntomas secundarios.

Llamó la atención que la paroxetina disminuyó significativamente el periodo de silencio (bloqueo), este efecto fue mayor a las 12 semanas que a las 6 semanas, por lo que también sugirieron un beneficio adicional asociado al tiempo de uso.

Además otros estudios han indicado que la paroxetina puede mejorar el rendimiento motor en humanos sanos, presumiblemente por un aumento de la excitabilidad de la corteza motora o bien por una disminución de la inhibición intracortical (Busan et al., 2009).

Relataron que la tartamudez podría estar hipotéticamente asociada a un déficit en la inhibición cortical al menos en el hemisferio cerebral izquierdo (Busan et al., 2009).

Por otro lado, indicaron que la paroxetina fue bien tolerada y la debilidad del estudio fue la falta de cegamiento en el mismo.

Por último, los investigadores concluyeron que la paroxetina podría ser útil para el manejo cualitativo de los síntomas de la tartamudez al disminuir la inhibición de la corteza motora primaria, disminuyendo así los movimientos asociados a la tartamudez y resaltaron que se debería de considerar como una posibilidad de intervención farmacológica cuando la terapia del lenguaje falle o bien cuando los medicamentos antidopaminérgicos con beneficios documentados no sean bien tolerados por el paciente.

En un estudio de caso realizado (Boldrini et al., 2003a), describieron que un sujeto de 30 años portador de tartamudez y trastorno obsesivo compulsivo (TOC) notó una mejoría marcada al mes de tomar paroxetina 20 mg vía oral todos los días.

Indicaron que, al cabo de un mes, se aumentó la paroxetina a 30 mg vía oral cada día y la mejoría en ambos trastornos fue aún mayor.

Estos investigadores propusieron que la paroxetina produce un efecto positivo en la tartamudez al tener un efecto antidopaminérgico indirecto mediado por la serotonina, además indicaron que la paroxetina podría tener este efecto a través de los receptores 5HT_{2A} que se asocian específicamente a las terminales del núcleo del rafe dorsal, los cuales están estrechamente relacionados con la distribución de las terminales de la dopamina en el cerebro y han mostrado interacciones con los circuitos dopaminérgicos nigroestriatales y mesolímbicos (Boldrini et al., 2003).

Por otro lado, no describieron efectos secundarios con la paroxetina y recomendaron la realización de más ensayos clínicos controlados para establecer el posible efecto terapéutico de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en la tartamudez.

Fluoxetina

Se describió un estudio de caso realizado por (Kumar & Balan, 2007), donde se usó fluoxetina iniciando con 10 mg y aumentando a 20 mg vía oral cada día en un sujeto de 22 años con tartamudez.

Los investigadores indicaron que a las tres semanas el paciente reportó la desaparición de la tartamudez y a los 4 meses un terapeuta del lenguaje corroboró dicha información.

Los mismos no reportaron efectos secundarios y sugirieron que el tratamiento de la tartamudez debe ser individualizado y en armonía con las metas del paciente.

Por último, concluyeron que la fluoxetina podría ser útil en los casos de tartamudez que no responden a la terapia del lenguaje y recomendaron más estudios para comprobar sus hallazgos.

Citalopram

(Brady & Ali, 2000) realizaron un estudio de reporte de casos. Relatan que trataron a 3 sujetos adultos todos con tartamudez considerada severa o grave y utilizaron dos medicamentos en cada uno de ellos.

Indicaron que con la combinación alprazolam 1 mg bid vía oral más clomipramina 100 mg vía oral o citalopram entre 10 a 20 mg vía oral cada día, los tres sujetos presentaron una mejoría sintomática significativa.

Los investigadores indicaron que los tres sujetos pasaron de una tartamudez grave a una leve (escala de clasificación de la tartamudez).

No reportaron efectos secundarios.

Los mismos concluyeron, que para una tartamudez severa o grave se deben de prescribir dos medicamentos, uno dirigido a la ansiedad y el otro para los síntomas nucleares de la tartamudez (disfluencia).

Clomipramina y desipramina

Se realizó un ensayo clínico de cegamiento simple y cruzamiento sobre la eficacia de la clomipramina y desipramina en la tartamudez, el mismo involucró a 16 sujetos y tuvo una duración de 12 semanas (Stager et al., 1995a).

Encontraron que la clomipramina (250 mg vía oral cada día) tuvo una mejoría significativa en la velocidad del habla y en el porcentaje de fluidez al compararse con la desipramina.

Ahora bien, esta mejora no fue muy significativa en comparación al placebo, aun así, los investigadores indicaron que esta pequeña mejoría podría estar relacionada a la mayor selectividad de la clomipramina para la inhibición de la recaptación de serotonina, expusieron que la desipramina no obtuvo casi ningún beneficio y esto se debe en parte a

que tiene un bloqueo pronunciado sobre la noradrenalina y solo un efecto levemente serotoninérgico.

Además, indicaron que la mejoría también podría deberse a mecanismos de otros sistemas neurotransmisores y la compleja interacción entre ellos.

Uno de esos otros sistemas de neurotransmisores, es el de la dopamina, según estudios en ratas, la clomipramina demostró que tiene una afinidad relativamente alta por los receptores D2 de la dopamina en el estriato y corteza frontal, es así como el mejoramiento de la tartamudez podría estar relacionado a la acción antagonista dopaminérgica o a alguna otra interacción entre los sistemas de neurotransmisores de la dopamina y serotonina (Stager et al., 2005) y (Stager et al., 1995).

Entre los efectos secundarios reportados para la clomipramina (250mg día) se encuentran los efectos anticolinérgicos en más del 50% de los pacientes (boca seca, dificultad al orinar y constipación), además sedación, sudoración, insomnio e hipotensión ortostática.

Según los resultados se menciona que la disminución de la ansiedad puede jugar un papel importante en la mejoría de la fluencia, al menos en algunos sujetos.

Este estudio, demostró un cambio modesto de un 15% en la fluencia con la clomipramina, además recalcaron que la mejoría no fue inmediata ya que la misma comenzó a darse después de unas semanas de iniciado el medicamento, por último, concluyeron que es necesario más ensayos clínicos a largo plazo para poder valorar el uso de la clomipramina en la tartamudez.

Agonistas de receptores GABA

Pagoclona

(Maguire et al., 2010) realizaron un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego de 8 semanas de duración con pagoclona (0.3 a 0.6 mg cada día vía oral), el mismo presentó una extensión abierta de un año e involucró a 132 sujetos adultos con tartamudez.

El objetivo principal del ensayo era valorar la eficacia y seguridad de la medicación en la tartamudez.

Este estudio surgió de la inquietud, donde al observar que la olanzapina induce una regulación a la baja de los receptores postsinápticos GABA_A, lo que sugiere que un agonista GABA_A de acción directa o un agonista parcial (como la pagoclona) puede tener un efecto beneficio en la tartamudez.

Además, el interés de la pagoclona también surgió de la observación donde sujetos con tartamudez que estaban en otros ensayos clínicos (trastornos de ansiedad generalizada y pánico) recibieron este tratamiento, y los investigadores determinaron que la misma mejoró significativamente con la pagoclona en dosis de 0,30 a 0,60 mg/día vía oral.

De esta manera, el GABA que es un neurotransmisor ampliamente distribuido en el cerebro y el principal mediador de la inhibición neuronal, parece modular el sistema dopaminérgico (Maguire et al., 2010).

Las neuronas dopaminérgicas y las sinapsis GABAérgicas parecen estar conectadas anatómicamente en diferentes áreas del cerebro, como el cuerpo estriado y el núcleo accumbens y este hallazgo sería importante ya que algunos medicamentos que actúan sobre el GABA podrían tener un impacto sobre estas neuronas (G. Maguire et al., 2010).

Ahora bien, la pagoclona, es un enantiómero puro, un modulador GABAa no benzodiazepínico y un miembro de la clase de compuestos de la ciclopirrolona, se define como un agonista parcial de los receptores GABAa (G. Maguire et al., 2010).

De vuelta al estudio, la pagoclona produjo una reducción media de un 19.4% en el porcentaje de sílabas tartamudeadas en comparación a un 5.1% del grupo placebo, al año se observó una reducción de 40% en el mismo indicador.

Los investigadores indicaron que la pagoclona fue eficaz para reducir los síntomas de la severidad de la tartamudez, además de ser bien tolerada.

Indicaron que los efectos secundarios más frecuentes fueron el dolor de cabeza (12.5%), la fatiga y somnolencia.

Concluyeron que la pagoclona gracias a su perfil de tolerabilidad favorable y consistencia en la eficacia medida a través de múltiples variables podría tener potencial como tratamiento farmacológico para la tartamudez.

Dentro de las principales limitaciones del estudio, según los investigadores, fue la valoración de la tartamudez en un medio controlado, ya que esta no puede ser un reflejo adecuado de la tartamudez en la comunidad, sin embargo, cabe recalcar que todos los estudios presentan esta limitación señalada por los autores.

Baclofeno

El baclofeno es un agonista de los receptores GABA-b y se utiliza fundamentalmente para la espasticidad muscular.

Los receptores GABA-b están ubicados en las mismas áreas del cerebro que las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, por lo cual, al activar los receptores GABA-b se produce una inhibición de las neuronas dopaminérgicas circundantes, con la consiguiente disminución de liberación de dopamina (Beraha et al., 2017).

(Beraha et al., 2017) realizaron un estudio de reporte de caso, en un paciente de 61 años de edad con trastorno por uso de alcohol y tartamudez comórbida al cual se le administró baclofeno.

Los investigadores observaron que a los pocos días de que el paciente estuviera tomando baclofeno 90 mg vía oral cada día (dosis escalada en 6 semanas) su tartamudez desapareció por completo, posteriormente se le suspendió la medicación por efectos secundarios (somnolencia y rigidez muscular) y su tartamudez reapareció.

Al reiniciarse nuevamente el baclofeno a la misma dosis (90 mg) su tartamudez desapareció una vez más.

Si bien es cierto es un reporte de caso, llama la atención que el baclofeno tiene un mecanismo de acción donde indirectamente inhibe la dopamina.

Los investigadores comentaron que este fenómeno podría estar relacionado a tres posibles razones:

- 1- Ya que el baclofeno es un relajante muscular, este provocaría relajación de los músculos del habla.
- 2- El baclofeno disminuye los niveles de ansiedad y la tartamudez se ha asociado a altos niveles.
- 3- El efecto indirecto del baclofeno sobre la vía dopaminérgica.

Los investigadores concluyeron que el baclofeno podría ser una alternativa farmacológica para pacientes con tartamudez y trastorno por uso de alcohol comórbido, sin embargo, recomiendan más estudios para confirmar o desechar esta afirmación.

Conclusiones

Esta investigación tuvo como objetivo general analizar los diferentes abordajes farmacológicos utilizados en la población adulta con tartamudez persistente del desarrollo según la literatura científica publicada en las diferentes bases de datos especializadas en ciencias de la salud.

La misma, se basó en una revisión exhaustiva a partir de 26 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, y se vio limitada en parte por la escasa publicación mundial de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, además de algunas debilidades de diseño y metodología en los estudios que se obtuvieron.

Es así, como la mayor parte de la investigación relacionada con el tratamiento farmacológico de la tartamudez se restringe a estudios de casos y ensayos clínicos con muestras pequeñas, por lo que para poder recomendar algún medicamento como tratamiento farmacológico para la tartamudez en la edad adulta se necesitaría mayor evidencia a partir de una mayor producción de ensayos clínicos controlados con muestras más significativas.

Por otro lado, si se dispone de algunos datos donde se sugiere que algunos fármacos podrían ayudar a disminuir la severidad de la tartamudez, sin embargo, se debe hacer la salvedad que los mismos no dan un soporte lo suficientemente fuerte y contundente como para generalizar los resultados.

Entre los fármacos más utilizados y que presentaron mejor evidencia para su uso en la población adulta con tartamudez fueron la olanzapina, risperidona y el haloperidol, los cuales pertenecen a la familia de antipsicóticos de segunda y primera generación respectivamente.

Se han descrito y utilizado otros medicamentos, pero de manera aislada y reportados solamente como estudios de casos o en ensayos clínicos donde valoraron la seguridad y eficacia con muestras muy pequeñas, entre ellos se encuentran el aripiprazol, lurasidona, asenapina, ecopipam, deutetrabenazina, paroxetina, clomipramina, fluoxetina, pagoclona, metilfenidato, entre otros.

En cuanto a la eficacia y efectividad, si bien es cierto, algunos de los medicamentos presentaron una mejoría en los síntomas de la severidad de la tartamudez, estos resultados

no son del todo fiables o generalizables, ya que una vez más se detectaron limitaciones en cuanto al número de sujetos estudiados, así como al diseño metodológico aplicado.

Además, en los artículos analizados no hubo uniformidad en cómo se valoró la respuesta clínica, ya que a pesar de que ciertos estudios reportaron una mejoría clínicamente significativa con algunos medicamentos, la metodología empleada en los mismos no estuvo del todo clara, por otro lado, cuando se utilizaron instrumentos de medición objetivos y subjetivos, estos no fueron los mismos en cada estudio.

Es así, como en algunos trabajos se determinó la mejoría en la severidad de la tartamudez de forma subjetiva, o bien con herramientas o instrumentos objetivos de medición muy heterogéneos entre ellos y difícil de interpretar a la hora de determinar cuál de los medicamentos fue más eficaz o efectivo que otro.

Teniendo presente estas consideraciones y limitaciones, la presente investigación determinó que los medicamentos más eficaces y efectivos a la hora de disminuir la severidad de la tartamudez fueron una vez más la olanzapina, risperidona y haloperidol, los mismos lograron disminuir en forma general la severidad de la tartamudez en un rango de 33 a 17%.

Es así, como la olanzapina a dosis de 5 mg cada día, se consideró como el medicamento más eficaz y efectivo según esta investigación, además el haloperidol 2.5 mg cada día también obtuvo buenos resultados sin embargo fue muy mal tolerado por los pacientes.

Por su parte, la risperidona a dosis de 0.5 a 2 mg cada día vía oral también se considera según los resultados de los estudios como uno de los medicamentos más eficaces y efectivos.

Sin embargo, si dichos medicamentos no fueran bien tolerados o por alguna razón se contraindicará el uso, también se sugiere que otros antipsicóticos de segunda generación como el aripiprazol, asenapina y lurasidona podrían tener beneficios en la disminución de la severidad de la tartamudez.

Por otro lado, paroxetina y clomipramina demostraron mejorías en los síntomas cualitativos de la tartamudez como disminución de los movimientos motores asociados y disminución de la ansiedad relacionada al habla.

Otros estudios describieron resultados prometedores con el uso de metilfenidato, pargoclonina, ecopipam entre otros fármacos, sin embargo, los resultados una vez más fueron basados en reporte de casos o estudios muy pequeños, por lo que no se encontró sustento como para sugerir que podrían ser medicamentos eficaces y efectivos para el tratamiento de la tartamudez.

En cuanto a los mecanismos de acción de los fármacos más utilizados, es digno indicar que hasta el día de hoy todos los medicamentos que han demostrado de alguna u otra forma mejoría en la disminución de la tartamudez, están involucrados directa o indirectamente con el sistema dopaminérgico.

Los medicamentos antipsicóticos, tanto los de segunda generación (atípicos) como los de primera generación (típicos) se piensa que su mecanismo de acción fundamental y principal por la cual disminuyen la severidad de la tartamudez es el bloqueo de los receptores D2 de la dopamina en el estriato, sin embargo la olanzapina impresiona ser más efectiva porque tiene cualidades únicas en relación a otros agentes bloqueantes de la dopamina, ya que la misma puede además impactar en la transmisión gabérgica y glutamatérgica, induciendo una regulación a la baja de los receptores GABA-A postsinápticos y esto le podría dar una mayor una mayor eficacia y efectividad.

Para finalizar, en cuanto a los principales efectos secundarios que se pudieron constatar con estos medicamentos, fueron los relacionados principalmente a sedación, aumento de peso, así como riesgo de desarrollar síndrome metabólico con los antipsicóticos atípicos, además se pueden encontrar efectos secundarios extrapiramidales como acatisia, temblor, rigidez y discinesia tardía fundamentalmente relacionado al uso del haloperidol.

Recomendaciones

Se debe mejorar el diseño metodológico de los futuros ensayos clínicos que se realicen, ya que los estudios que se analizaron en este trabajo de investigación demostraron debilidades importantes, además se sugiere que los mismos deberían tener una mayor duración.

La investigación futura en cuanto a la eficacia de los tratamientos farmacológicos para la tartamudez, debería incluir también una mejora en la precisión de la evaluación en los cambios de la severidad del trastorno, ya que, aunque en la actualidad existen instrumentos objetivos y subjetivos de medición, estos no están estandarizados, lo que dificulta la comparación e interpretación de los resultados que se obtienen.

Las direcciones futuras de investigación deberían considerar la realización de estudios, donde se involucren medicamentos novedosos, con menor cantidad de efectos secundarios y que al igual impacten en el sistema dopaminérgico de forma directa o indirecta.

Por último, impresiona que la tartamudez persistente del desarrollo no es una entidad única, sino más bien podría corresponder a un grupo heterogéneo de trastornos con diferentes vías causales, por lo que se debería considerar estos probables subtipos a la hora de realizar posteriores estudios de eficacia y efectividad.

Referencias bibliográficas

- Adrover, R., Sánchez, A. y Lopez, P. (2020). Dificultades del lenguaje en los trastornos del desarrollo. Vol. III
- Ajdacic, V., Vetter, S., Muller, M., Kawohl, W., Frey, F., Lupi, G., y otros. (2010). Risk Factors for Stuttering: a Secondary Analysis of a Large Data Base. *European Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260, 279-286.
- Alm, P. (2004). Stuttering and the Basal Ganglia Circuits: A Critical Review of Possible Relations. *Journal of Communication Disorders* 37, 325-369.
- Alm, P. (2021). Stuttering: A disorder of energy supply to neurons? *Frontiers in Human Neuroscience*. Recuperado el 03/06/2022 de <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.662204>
- Althaus, M., Vink, H., Minderaa, R., Goorhuis, S., & Oosterhoff, M. (1995). Lack of Effect of Clonidine on Stuttering in Children. *American Journal Of Psychiatry*, 152, 1087-1089.
- American Psychiatry Association*. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Andrews, G., & Dozsa, M. (1977). Haloperidol and the treatment of stuttering. *Journal of Fluency Disorders*, 2(3), 217-224.
- Armson, J., Kiefte, M. M., & De Croos, D. (2006). The Effects of Speech Easy on Stuttering Frequency in Laboratory Conditions. *Journal of Fluency Disorders* 31, 137-152.
- Asanuma, M., Miyazaki, I., Murakami, S., Díaz-Corrales, F. y Ogawa, O. (2014). Striatal Astrocytes Act as a Reservoir for L-DOPA. *Plos One*, 9 (9), Artículo e106362, 10.1371/journal.pone.0106362.
- Ashurst, J., & Wasson, M. (2011). Developmental and Persistent Developmental Stuttering: An Overview for Primary Care Physicians. *J Am Osteopath Assoc Review*, 111(10), 576-580.
- Ashurst, J., & Wasson, M. (2011). Developmental and Persistent Developmental Stuttering: An Overview for Primary Care Physicians. *J Am Osteopath Assoc* 111 (10), 576-580.

- Avecillas, J. (2017). Neuromodulación de los circuitos de los ganglios basales y elección de dianas individualizadas en la estimulación cerebral profunda. (Tesis de Grado). Universidad Complutense de Madrid. <https://eprints.ucm.es/41209/1/T38402.pdf>
- Avila-Luna, A. y Bueno-Nava, A. (2014). Los ganglios basales: la participación dopaminérgica estriatal. *Investigación en discapacidad*. Vol. 3, Núm. 1 Enero-Marzo 2014 pp 19-24
- Baz, H., & Elsayed, H. (2010). Psychological Profile of Preschool Stuttering Children with Co-morbid Psychiatry Disorders. *Ejentas Egyptian Journal Of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences* 11, 41-47.
- Beilby, J. (2014). Psychosocial impact of living with a stuttering disorder: knowing is not enough. School of Psychology and Speech Pathology, Curtin University, Perth, Western Australia, Australia.
- Beeler, J., Dreyer J. (2019). Synchronicity: The role of midbrain dopamine in whole brain coordination. Recuperado el 02/06/2021 de <https://www.eneuro.org/content/early/2019/04/19/ENEURO.0345-18.2019?versioned=true>
- Begoña, M. (2009). Espasmofemia Diagnóstico y Tratamiento. *Revista Medica Clinica Condes*, 20(4), 486-490.
- Beraha, E., Bodewits, P., Brink, W. v., & Wiers, R. (2017). Speaking fluently with baclofen. *British Medical Journal Case Report*, 357, 10-11.
- Bernstein, N. (2010). Translating Recent Research into Meaningful Clinical Practice. *Semin Speech Lang*, 31, 236-249.
- Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social-CCSS. (31 de enero de 2018). binasss.sa.cr. Recuperado el 31 de enero de 2018, de binasss.sa.cr: binasss.sa.cr
- Block, S., & Carey, B. (2015). Clinical Strategies to enhance maintenance in adults and adolescents who stutter. *Social and Behavioral Sciences*, 193, 293-294.
- Blomgren, M. (2010). Stuttering Treatment for Adults: An Update on Contemporary Approaches. *Seminars in Speech and Language*, 31(4), 272-282.
- Blomgren, M. (2013). Behavioral treatments for children and adults who stutter: a review. *Psychology Research and Behavior Management*, 3(6), 9-10.

- Blomgren, M., Roy, N., Callister, T., & Merrill, R. (2005). Intensive Stuttering Modification Therapy: A Multidimensional Assessment of Treatment Outcomes. *Journal of Speech, Language and Hearing Research* 48, 509-523.
- Blood, G., Blood, I., McCarthy, J., Tellis, G., & Gabel, R. (2001). An analysis of verbal response patterns of Charles Van Riper during stuttering modification therapy. *Journal of Fluency Disorders*, 26, 129-147.
- Boldrini, M. (2003). Paroxetine efficacy in stuttering treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 6, 311-312.
- Bothe, A., Davidow, J., & Bramlett, R. (2006). Stuttering Treatment Research 1970-2005: Systematic Review incorporating Trial Quality Assessment of Behavioral, Cognitive and related Approaches. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 321-341.
- Boley, N.; Patil, S.; Garnett, E.; Li, H., Chugani, D.; Chang, S.; et al. (2021): Gray matter volume and metabolism in stuttering (Boley et al., 2021). ASHA journals. Dataset. <https://doi.org/10.23641/asha.14110454.v1>
- Boyd, A., Dworzynski, K., & Howell, P. (2011). Pharmacological Agents for Developmental Stuttering in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Pharmacology*, 31(6), 740-744.
- Brady, J. (1991). The Pharmacology of Stuttering: A Critical Review. *Am J Psychiatry*, 148(10), 1309-1316.
- Brady, J. (1998). Drug-induced Stuttering: A review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacology* 18 (1), 50-54.
- Brady, J., & Rynn, M. (1994). Stuttering: Current Pharmacological Options. *CNS Drugs*, 1(4), 263-268.
- Brady, J., Price, T., McAllister, T., & Dietrich, K. (1989). A Trial of Verapamil in the Treatment of Stuttering in Adults. *Biological Psychiatry*, 25, 626-630.
- Brin, M., Stewart, C., Blitzer, A., & Diamond, B. (1994). Laryngeal botulinum toxin injections for disabling stuttering in adults. *Neurology*, 44(12), 2262.
- Brignell, A., Krahe, M., Downes, M., Kefalianos, E., Reilly, S. & Morgan, A. T. (2020). *A systematic review of interventions for adults who stutter. JOURNAL OF FLUENCY*

- DISORDERS*. Recuperado el 01/06/2022 de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0094730X20300218>
- Brosch, S., & Pirsig, W. (2001). Stuttering in history and culture. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 59, 81-87.
- Brown, S., Ingham, R., Ingham, J., laird, A., & Fox, P. (2005). Stuttered and Fluent Speech Production: an ALE Meta-analysis of Functional Neuroimaging Studies. *Human Brain Mapping* 25, 105-117.
- Buil, S. (2008). *Didáctica De Los Trastornos Del Ritmo En Primaria*. Málaga: Guillermo Castilla.
- Burak, E., Gonenir, L., Ozel, O., Kartalci, S., & Batcioglu, K. (2015). Testosterone levels of children with a diagnosis of developmental stuttering. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 793-798.
- Burns, D., Brady, J., & Kuruvilla, K. (1978). The acute effect of haloperidol and apomorphine on the severity of stuttering. *Biological Psychiatry*, 13(2), 255-264.
- Burr, H., & Mullendore, J. (1960). Recent Investigations on Tranquilizers and Stuttering. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 25, 33-37.
- Busan, P., Battaglini, P., Borelli, M., Evaristo, P., Monti, F., & Pelamatti, G. (2009). Investigating the Efficacy of Paroxetine in Developmental Stuttering. *Clinical Neuropharmacology*, 32, 183-188.
- Busan, P., Pelamatti, G., Tavano, A., Grassi, M., & Fabbro, F. (2005). Improvement of verbal behavior after pharmacological treatment of developmental stuttering: a case study. *Proceedings of DiSS 05, Disfluency in Spontaneous Speech Workshop*, 39-42.
- Busto, L. (2007). Tartamudez y Ganglios Basales. *ARCH. Neurol.Neuroc.Neuropsiquiatri.*, 13(1), 39-56.
- Campos, E., Caño, M., & Carrión, D. (2008). *Didáctica de los Trastornos del Ritmo en Primaria: La Disfemia*. Málaga: Guillermo Castilla.
- Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social. (19 de 02 de 2022). *cendeisss.sa.cr*. Recuperado el 19 de 02 de 2018, de cendeisss.sa.cr

- Chang, S., Guenther, F. (2020). Involvement of the Cortico-Basal Ganglia-Thalamocortical Loop in Developmental Stuttering. Recuperado el 01/06/2022 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997432/#:~:text=This%20theoretical%20perspective%20predicts%20three,thalamus%3B%20and%20impairment%20in%20cortical>
- Charoensook, J., & Maguire, G. (2017). A case series on the effectiveness of lurasidone in patients with stuttering. *Annals of Clinical Psychiatry*, 29(3), 191-194.
- Cooke, K., Millard, Sharon K. (2018). *Children who stutter: Important therapy outcomes. ASHA journals. Journal contribution*. Recuperado el 01/06/2022 de https://asha.figshare.com/articles/journal_contribution/Children_who_stutter_Important_therapy_outcomes_Cooke_Millard_2018_/7144205
- Cohen, J. (2014). From Stuttering to Fluency. *Monitor on Psychology*, 45(7), 50.
- Comings, D., Wu, S., Chiu, C., Ring, R., Gade, R., Ahn, C., y otros. (2006). Polygenic inheritance of Tourette Syndrome, Stuttering, Attention Deficit Hyperactivity, Conduct, and Oppositional Defiant Disorder: The Addictive and Substractive Effect of the Three Dopaminergic Genes-DRD2, DBH, and DAT1. *American Journal of Medical Genetics* 67 (3), 264-288.
- Connery, A. (2021). Obtaining consensus on core components of stuttering intervention for adults: An e-Delphi Survey with key stakeholders. Recuperado el 03/06/2022 de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1460-6984.12680>
- Constantino, C. (2016). *Stuttering Gain*. Recuperado el 05/06/2022 de <https://isad.live/isad-2016/papers-presented-by-2016/stories-and-experiences-with-stuttering-by-pws/stuttering-gain-christopher-constantino/>
- Costa, D., & Kroll, R. (2003). Stuttering: an update for Physicians. *Canadian Medical Association Journal* 162, 1849-1855.
- Cler, G., Krishnan, S., Papp, D., Wiltshire, C., Chesters, J., Watkins K. (2021). *Elevated iron concentration in putamen and cortical speech motor network in developmental stuttering*. Recuperado el 03/06/2022 de <https://academic.oup.com/brain/article/144/10/2979/6423590>
- Craig, A. (2014). Trait and social anxiety in adults with chronic stuttering: conclusions following meta-analysis. Recuperado el 06/06/2021 de

https://www.researchgate.net/publication/260014837_Trait_and_social_anxiety_in_adults_with_chronic_stuttering_Conclusions_following_Meta-analysis

- Cuerva, A., Marquez, S., & González, V. (2007). Resultados de los Tratamientos para la tartamudez (Vol. 5). (A. d. Andalucía, Ed.) Sevilla: Sevilla.
- Devroey, D., Beerens, G., & Van De Vijver, E. (2012). Methylphenidate as a Treatment for Stuttering: a Case Report. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 16 (4), 66-69.
- Donaher, J., Healey, C., & Zobell, A. (2007). The Effects of ADHD Medication Changes on a Child Who Stutters. *Journal of communications Disorders* 40, 31-41.
- Drayna, D., & Kang, C. (2011). Genetic Approaches to Understanding the Causes of Stuttering. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 3, 374-380.
- Dworzynski, K., Remington, A., Rijdsdijk, F., Howell, P., & Robert, P. (2007). Genetic Etiology in cases of Recovered and Persistent Stuttering in an Unselected, Longitudinal Sample of Young Twins. *American Journal of Speech-Language Pathology* 16, 169-178.
- Etchell, A. (2018). A systematic literature review of neuroimaging research on developmental stuttering between 1995 and 2016. Recuperado el 02/06/2022 de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0094730X16300651>
- Fedyna, A., Drayna, D., & Kang, C. (2011). Characterization of a Mutation Commonly Associated with Persistent Stuttering: evidence for a Founder Mutation. *Journal of Human Genetics* 56 (1), 80-82.
- Fernández, M., Calet, N., & González, J. (2016). Nuevas tecnologías empleadas en la intervención de la tartamudez: una revisión. *Revista de investigación en logopedia*, 2, 88-106.
- Feyda, A., Drayna, D., & Kang, C. (2011). Characterization of a Mutation Commonly Associated with Persistent Stuttering: Evidence for a Founder Mutation. *Journal of Human Genetics* 56, 80-82.
- Finn, P. (2003). Addressing generalization and maintenance of stuttering treatment in the schools: a critical look. *Journal of Communication Disorders*, 36, 153-164.

- Finn, P., Howard, R., & Kubala, R. (2005). Unassisted recovery from stuttering: selfperceptions of current speech behavior, attitudes, and feelings. *Journal of Fluency Disorders*, 30(4), 281-305.
- Foundas, A., Bollich, A., Corey, D., Hurley, M., & Heilman, k. (2004). Anamalous Anatomy of Speech Areas in Adults With Persistent Developmental Stuttering. *Neurology* 63, 1640-1646.
- Frankford, S., Murray, E., Heller, M, Masapollo, M., Cai, S., Tourville, J. Nieto-Castañón, A., et al. (2021): Neural circuitry of the “rhythm effect”. *ASHA journals*. Journal contribution. <https://doi.org/10.23641/asha.14417681>
- Frigerio, C., & Drayna, D. (2017). Genetic contributions to stuttering: the current evidence. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 5(2), 95-102.
- Froeschels, E. (1961). New Viewpoints on Stuttering. *Folia Phoniatic*, 13, 187-201.
- Fundación Española de la Tartamudez. (6 de enero de 2013). Fundación Española de la Tartamudez. Recuperado el 6 de enero de 2013, de Fundación Española de la Tartamudez: www.ttm-espana.com
- Fundación Española de la Tartamudez. (23 de enero de 2018). Fundación Española de la Tartamudez. Obtenido de www.fundacionttm.org: www.fundacionttm.org
- Fundación Española de la Tartamudez. (6 de enero de 2018). Fundación Española de la Tartamudez. Recuperado el 6 de enero de 2018, de Fundación Española de la Tartamudez: www.ttm-espana.com
- Fundación Española de la Tartamudez. (23 de enero de 2022). Fundación Española de la Tartamudez. Obtenido de www.fundacionttm.org: www.fundacionttm.org
- Fundación Española de la Tartamudez. (6 de enero de 2022). Fundación Española de la Tartamudez. Recuperado el 6 de enero de 2018, de Fundación Española de la Tartamudez: www.ttm-espana.com
- García, G., & Martínez, G. (2012). El Factor Pronóstico en Medicina. Un Análisis de sus Implicaciones. *Revista Electrónica Medicina, Salud y Sociedad* 2 (3), 1-19.
- Generali, J., & Cada, D. (2014). Risperidone: Stuttering. *Hospital Pharmacy*, 49(3), 242-243.

- Giraud, A., Neumann, K., Bachoud, A., von Gudenberg, A., Euler, H., Lanfermann, H., y otros. (2007). Severity of Dysfluency Correlates with Basal Ganglia Activity in Persistent Developmental Stuttering. *Brain and Language* 104 (2), 190-199.
- Grinager, N. (2004). Theoretical Perspectives on the Cause of Stuttering. *Contemporary Issues in Communication Science and Disorders* 31, 80-91.
- González, J., Balaguer, A. (2007). Revisión sistemática y metanálisis (I): Conceptos Básicos. *Evid Pediatr.*
- Han, T., Root, J., D Reyes, L., Huchinson, E., Hoffman, J., Lee, W., D Barnes, T., Draina , D. (2019). Human GNPTAB stuttering mutations engineered into mice cause vocalization deficits and astrocyte pathology in the corpus callosum. Recuperado el 05/06/2022 de <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1901480116>
- Hancock, G., Maguire, G., & Mentore, A. (2011). Asenapine for the Treatment of Stuttering: An Analysis of Three Cases. *American Journal of Psychiatry* 168 (6), 651-553.
- Harvey, J., Halikas, J., Culatta, R., & Pearson, V. (1992). The Effects of Carbamazepine on Stuttering. *Journal of Nervous and Mental Disease* , 180(7), 451-457.
- Hashim, M. (2009). Genetic Studies on Stuttering Families. Tesis para Doctor en Biología Molecular. Lahore, Pakistan.
- Hays, P. (1987). Bethanecol Chloride in treatment of stuttering. *Lancet*, 1, 271.
- Healey, C., & Reid, R. (2003). ADHD and Stuttering. *Journal of Fluency Disorders* 28, 79-93.
- Hernández, J., & Alvarez, C. (2008). La Tartamudez como un fenómeno Pre-articulatorio. *Acta Neurologica Colombiana* 25, 25-33.
- Howell, P. (2007). Signs of Developmental Stuttering up to Age eight and at 12 plus. *Clinical Psychology Review* 27, 287-306.
- Howell, P., Davis, S., & Williams, R. (2008). Late Childhood Stuttering. *J Speech Lang Hear Res*, 51(1), 669-687.
- Humeniuk, E., & Tarkowski, Z. (2017). Overview of research over the efficiency of therapies of stuttering. *Polish Annals of Medicine*, 24(1), 99-103.
- Ingham, R. (1993). Stuttering Treatment Efficacy: Paradigm Dependent or Independent. *Journal of Fluency Disorders*, 18, 133-149.

- Ingham, R., Ingham, J., Euler, H., & Neumann, K. (2017). Stuttering treatment and brain research in adults a still unfolding relationship. *Journal of Fluency Disorders*.
- Instituto de Estadística y Censo. (30 de enero de 2018). INEC COSTA RICA. Recuperado el 28 de enero de 2018, de inec.go.cr: inec.go.cr
- Jin X, Costa RM (2015) Shaping Action Sequences In Basal Ganglia Circuits. *Curr. Opin. Neurobiol.* 33, 188–196.
- Jo, S., Yairi, E. (2011). Genetic bases of stuttering: the state of the art. Recuperado el 03/06/2022 de **Error! Hyperlink reference not valid.**
- Jones, M., Onslow, M., & Gebski, V. (2005). Randomised Controlled Trial of the Lidcombe Programme of Early Stuttering Intervention. *British Medical Journal* 331, 518-659.
- Kalinowski, J., & Saltuklaroglu, T. (2004). The road to efficient and effective stuttering management: information for physicians. *Current Medical Opinion*, 4, 509-515.
- Kamiński, T., Karbowska, M., Pawlak, D. (2018). A Review of the Pharmacological properties of potential drugs for the treatment of stuttering from the past to the future. Recuperado el 01/06/2022 de <https://asianjpr.com/AbstractView.aspx?PID=2018-8-2-8>
- Kampman, k., & Brady, J. (1993). Bethanechol in the Treatment of Stuttering. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13(4), 284-285.
- Kang, C. (2015). Recent advances in genetic studies of stuttering. *Journal of Genetic Medicine*, 12(1), 19-24.
- Kang, C., Santos, B., Sainz, E., Frigerio, C., Drayna, D., & Moretti, D. (2011). Evaluation of the Association Between Polymorphisms at the DRD2 Locus and Stuttering. *Journal of Human Genetics* 56, 472-473.
- Kell, C., Neumann, K., von, K., Posenenske, C., Von Gudenberg, A., Euler, H., y otros. (2009). How the Brain Repairs Stuttering. *Brain a Journal of Neurology* 132, 2747-2760.
- Kleinow, J. (2015). Theory-Based Practice: A Case Study of the Multifactorial Model of Stuttering. *Perspectives on Fluency and Fluency Disorders*, 25, 33-38.
- Koenraads, M., Schroeff, G., Lamballais, H. Tiemeier, R., Baatenburg, T., White, M., Franken, R. (2020). Structural brain differences in pre-adolescents who persist in

- and recover from stuttering, *NeuroImage: Clinical*, Volume 27. ISSN 2213-1582.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102334>.
- Kully, D., & Langevin, M. (2005). Evidence-Based Practice in Fluency Disorders. *The ASHA Leader*, 10, 10-23.
- Kurian, A., Babu, K., Joseph, J., & Krishnan, A. (2017). A Review On Stuttering. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 4(9), 758-762.
- Lavid, N., Franklin, D., & Maguire, G. (1999). management of child and adolescent stuttering with olanzapine: three case reports. *Annals of Clinical Psychiatry*, 11(4), 233-236.
- Leal, G., Junqueira, A., & Escobar, R. (2015). Nuevos Desafios en el Tratamiento de la Tartamudez. *Logopedia.mail*, 70, 1-9.
- Lippincott W. & Wilkins. (2008). Informe de caso de Aripiprazol para tartamudeo persistente del desarrollo. *Revista de Psicofarmacología Clínica Volumen 28, Número 4, Agosto 2008*
- Lincoln, M., & Onslow, M. (2006). Altered auditory feedback and the treatment of stuttering: A review. *Journal of Fluency Disorders*, 31(2), 71-89.
- Lu, C., Peng, D., Chen, C., Ning, N., Ding, G., Li, K., y otros. (2010). Altered Effective Connectivity and Anomalous Anatomy in the Basal Ganglia-Thalamocortical Circuit of Stuttering Speakers. *cortex* 46 (1), 49-67.
- Maguire Gerald A., Nguyen Diem L., Simonson Kevin C., Kurz Troy L. (2020). The Pharmacologic Treatment of Stuttering and Its Neuropharmacologic Basis. *JOURNAL=Frontiers in Neuroscience*, 14. ISSN=1662-453X.
 URL=<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.00158>
- Maguire, G. (2010). *Without Hesitation* (Primera Edición ed.). California: National Stuttering Association.
- Maguire, G. (2010). *Without Hesitation*. California: National Stuttering Association.
- Maguire, G., Franklin, D., Vatakis, N., Morgenshtern, E., Denko, T., Yaruss, S., y otros. (2010). Exploratory Randomized Clinical Study of Pagoclone in Persistent Developmental Stuttering. *Journal of Clinical Psychopharmacology* , 30, 48-56.
- Maguire, G., Gottschalk, L., Riley, G., Franklin, D., Bechtel, R., & Ashurst, J. (1999). Stuttering: Neuropsychiatric features measured by content analysis of speech and

- the effect of risperidone on stuttering severity. *Comprehensive Psychiatry*, 40(4), 308-314.
- Maguire, G., Riley, G., Franklin, D., & Brojeni, P. (2004). Olanzapine in the Treatment of Developmental Stuttering: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Clinical Psychiatry*, 16(2), 63-67.
- Maguire, G., Riley, G., Franklin, D., & Gottschalk, L. (2000). Risperidone For The Treatment of Stuttering. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(4), 479-482.
- Maguire, G., Yeh, C., & Ito, B. (2012). Overview of the Diagnosis and treatment of stuttering. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 4(2), 92-97.
- Maguire, G., Yeh, C., & Ito, B. (2012). Overview of the Diagnosis and treatment of Stuttering. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 4 (2), 92-97.
- Maguire, G., Yu, B., Franklin, D., & Ortiz, T. (2002). New therapies can help patients who stutterer. *Current Psychiatry*, 1(4), 11-20.
- Maguire, G., Yu, B., Franklin, D., & Riley, G. (2004). Alleviating suttering with Pharmacological interventions. *Expert Opin.Pharmacother*, 5(7), 1565-1571.
- Manaut, E. (2005). Tartamudez del Desarrollo y Tartamudez Adquirida. *Semejanzas y Diferencias. Revista Neurología* 40 (10), 587-94.
- Menzies, R., O'Brian, S., Onslow, M., & Packman, A. (2008). An Experimental Clinical Trial of a Cognitive-Behavioral Therapy Package for Chronic Stuttering. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 51, 1451-1464.
- Menzies, R., Onslow, M., Packman, A., & O'Brian, S. (2009). Cognitive behavior therapy for adults who stutter: A tutorial for speech-language pathologists. *Journal of Fluency Disorders* , 34, 187-200.
- Ministerio de Salud. (26 de enero de 2018). Ministerio de Salud. Recuperado el 26 de enero de 2018, de www.ministeriodesalud.go.cr: www.ministeriodesalud.go.cr
- Mulligan, H., Anderson, T., Jones, R., & williams, M. D. (2003). Tics and developmental stuttering. *Parkinsonism and Related Disorders* 9, 281-289.
- Murray, T., Kelly, P., Campbell, L., & Stefanik, K. (1977). Haloperidol in the Treatment of Stuttering. *British Journal of Psychiatry*, 130, 370-373.
- National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. (s.f de s.f de 2013). National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Recuperado el

- 3 de marzo de 2013, de National Institute on Deafness and Other Communication Disorders: www.nidcd.nih.gov
- National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. (25 de enero de 2018). National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Obtenido de www.nidcd.nih.gov: www.nidcd.nih.gov
- National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. (25 de enero de 2022). National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Obtenido de www.nidcd.nih.gov: www.nidcd.nih.gov
- Neef, N., Anwander, A., & Friederici, A. (2015). The Neurobiological Grounding of Persistent Stuttering: from Structure to Function. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 15(63), 5-11.
- Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H., Wolff, S., Lanfermann, H., Anne-Lise Giraud, V. (2005). Cortical plasticity associated with stuttering therapy. *J Fluency Disord*. 30(1):23-39. doi: 10.1016/j.jfludis.2004.12.002. PMID: 15769497.
- Neumann, K., Euler, H., Boosshardt, H., Cook, S., Sandrieser, P., & Sommer, M. (2017). The Pathogenesis, Assessment and Treatment of Speech Fluency Disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*.
- Nippold, M., & Packman, A. (2012). Managing Stuttering Beyond The Preschool Years. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools* 43, 338-343.
- O'Brian, S., & Onslow, M. (2011). Clinical Management of Stuttering in Children and Adults. *British Medical Journal* 342, 1-4.
- Oiao, J., Wang, Z., Zhao, G., Huo, Y., Herder, C., Sikora, c., et al. (2017). Functional neural circuits that underlie developmental stuttering. *PLoS One*, 12(7).
- Onslow, M. (2000). Stuttering: Treatment for Adults. *Current Therapeutics*, 41(5), 73-76.
- Onslow, M., & O'Brian, S. (2012). Management of Childhood Stuttering. *Journal of Paediatrics and Child Health* 49 (2), 112-115.
- Organización Mundial de la Salud. (2004). Clasificación de los Trastornos Mentales y del Comportamiento CIE-10. Madrid: Medica Panamericana.

- Ospina, N., Pérez-Lohman, C., Vargas-Jaramillo, J., Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M. (2017). Ganglios Basales y Conducta. *Revista Mexicana de Neurociencia*. Noviembre-Diciembre 18,6 (2017): 74-86.
- Packman, A. (2012). Theory and Therapy in Stuttering: a Complex Relationship. *Journal of Fluency Disorders* 37 (4), 225-233.
- Packman, A., & Meredith, G. (2011). Technology and the evolution of clinical methods for stuttering. *Journal of Fluency Disorders*, 36, 75-85.
- Perez, H., & Stoeckle, J. (2016). Stuttering: Clinical and research update. *Can Fam Physician*, 62, 479-84.
- Prasse, J., & Kikano, G. (2008). Stuttering: An Overview. *Am Fam Physician Journal* 77 (9), 1271-1278.
- Prins, D., & Ingham, R. (2009). Evidence-Based Treatment and Stuttering-Historical Perspective. *Journal of Speech, Language and Hearing Research* , 52, 254-263.
- Prins, D., Mandelkorn, T., & Cerf, A. (1980). Principal and Differential Effects of Haloperidol and Placebo Treatments upon Speech Disfluencies in stutterers. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 23, 614-629.
- Rabaeyns, H., Bijleveld, H., & Devroey, D. (2015). The Influence of Methylphenidate on the Frequency of Stuttering A Randomized Controlled Trial. *Annals of Pharmacology*, 1-9.
- Ranjan, S., Sawhney, V., & Chandra, P. (2006). Persistent developmental stuttering: treatment with risperidone. *Aust N Z J Psychiatry*, 40(2), 193.
- Rautakoski, P., Hannus, T., Simberg, S., Sandnabba, K., & Santtila, P. (2012). Genetic and environmental effects on stuttering: A twin study from Finland. *Journal of Fluency Disorders*, 37, 202-210.
- Redondo, A. (2008). Trastornos del Lenguaje. *Pediatría Integral* XII (9), 859-872.
- Riley, G., Maguire, G., Franklin, D., & Ortiz, T. (2001). Medical Perspectives in the Treatment of Stuttering. *contemporary Issues in Communication Science and Disorders* 28, 104-110.
- Riva, P., Busto, L., Schteinschnaider, A., Martinez, L., Cammarota, A., & Merello, M. (2008). Phenomenology of Abnormal Movements in Stuttering. *Parkinsonism and Related Disorders* 14 (5), 415-419.

- Rodríguez, A. (2000). Intervencion Temprana en Tartamudez: Criterios Para Tomar Decisiones. *Revista Logopedica de Fonoaudiologia* XX (3), 136-150.
- Rodríguez, A. (2002). Metodologia de Investigacion en Tartamudez. *Revista Logopedica Fonoaudiologica* X XII (4), 203-218.
- Rojo, P., & Castillo, J. (2012). Tartamudez. *AMF* 8 (1), 37-39.
- Rosenberg, P., Wheelden, J., & Alotkin, M. (1976). The effect of haloperidol on stuttering. *The American Journal of Psychiatry*, 133(3), 331-334.
- Sadat, F., Assarian, F., Sepehrmanesh, Z., Ahmadvand, A., & Etesam, F. (2012). Comorbidity of Mental Disorders among the Stuttering Children Referred to Speech Therapy Department of Akhavan Hospital in Kashan. *Journal of Kashan University of Medical Sciences* 16 (2), 182-187.
- Sander, RW y Osborne, CA (2019). Tartamudeo: comprensión y tratamiento de una discapacidad común. *Médico de familia estadounidense*, 100 9 , 556-560 .
- Sangorrín, J. (2005). Disfemia o Tartamudez. *Revista Neurologica* 41 (1), 43-46.
- Sato, Y., Mori, K., Koizumi, T., Kawai, Y., Tanaka, A., Ozawa, E., y otros. (2011). Functional Lateralization of Speech Processing in Adults and Children Who Stutter. *Frontiers in Psychology* 2, 1-10.
- Shaygannejad, V., Ahmadrza, S., Shafiei, B., Ghasemi, M., Fatehi, F., Meamar, R., y otros. (2013). Olanzapine Versus Haloperidol: Which Can Control Stuttering Better. *International Journal of Preventive Medicine* 4 (2), 270-273.
- Sheikhabaei, S., Turovsky, E., Hosford, P., Hadjihambi, A., Theparambil, S., Liu, B., Gourine, A. (2018).
- Astrocytes modulate brainstem respiratory rhythm-generating circuits and determine exercise capacity. *Nature Communications*, 9 (1) (2018), pág. 370, 10.1038/s41467-017-02723-6.
- Shojaeilangari, N., Radman, M., Taghizadeh y Soltanian-Zadeh, H. (2021). rsfMRI-based evidence for functional connectivity disturbances in adults with developmental stutter. *Heliyon*. (7).
- Sitek, KR, Cai, S., Beal, DS, Perkell, JS, Guenther, FH y Ghosh, SS (2016). La disminución de la conectividad cerebelosa-orbitofrontal se correlaciona con la gravedad de la tartamudez: asociaciones de conectividad funcional y estructural de

- todo el cerebro con la tartamudez persistente del desarrollo. *Fronteras en neurociencia humana*, 10, 190. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00190>
- Stager, S., Calis, K., Grothe, D., Bloch, M., Berensen, N., Smith, P., y otros. (2005). Treatment with medications affecting dopaminergic and serotonergic mechanisms: Effects on fluency and anxiety in persons who stutter. *Journal of Fluency Disorders*, 30, 319-335.
- Strom, B. (2011). Asenapine for the Treatment of Stuttering: an analysis of Three Cases. *American Journal of Psychiatry* 168 (6), 651.
- Sugathan, N., & Maruthy, S. (2021). Predictive factors for persistence and recovery of stuttering in children: A systematic review. *International journal of speech-language pathology*, 23(4), 359–371. <https://doi.org/10.1080/17549507.2020.1812718>
- Surushkina, S., Chutko, L., Aitbekov, K., Nikishena, I., & Bondarchuk, Y. (2014). 56-58. Comorbidity of tics and stuttering. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 114(10),
- Swift, W., & Arellano, M. (1975). Haloperidol as a treatment for adult stuttering. *Comprehensive Psychiatry*, 16(1), 61-67.
- Tetnowski, J., Richels, C., Shenker, R., Sisskin, V., & Wolk, L. (2012). When the Diagnosis is Dual. *The ASHA Leader*, 12-16.
- The Stuttering Foundation. (2013). The Stuttering Foundation of America. Recuperado el 7 de enero de 2013, de The Stuttering Foundation of America: www.stutteringhelp.com
- The Stuttering Foundation. (7 de enero de 2018). The Stuttering Foundation of America. Recuperado el 7 de enero de 2018, de The Stuttering Foundation of America: www.stutteringhelp.com
- The Stuttering Foundation. (7 de enero de 2022). The Stuttering Foundation of America. Recuperado el 7 de enero de 2018, de The Stuttering Foundation of America: www.stutteringhelp.com
- The Stuttering Foundation. (28 de 1 de 2022). www.stutteringhelp.org. Obtenido de the Stuttering Foundation: www.stutteringhelp.org

- Tran, N., Maguire, G., & Riley, D. F. (2008). Case Report of Aripiprazole for Persistent Developmental Stuttering. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(4), 469-472.
- Turk, A., Marchoubeh, M., Fritsch, I., Maguire, G., SheikhBahaei, S. (2021). Dopamine, vocalization, and astrocytes. *Brain and Language*, (219), 104970. ISSN 0093-934X. doi.org/10.1016/j.bandl.2021.104970.
- Turkbay, T., Congologlu, A., Ciyiltepe, M., Durukan, I., & Karabekiroglu, K. (2009). The Management of Developmental Stuttering: Child Psychiatrist's Perspectives. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 247-254.
- Watkins, K., Smith, S., davis, S., & Howell, P. (2008). Structural and Functional Abnormalities of the Motor System in Developmental Stuttering. *Brain* 131, 50-59.
- Yairi, E., & Ambrose, N. (2013). Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *Journal of Fluency Disorders*, 38, 66-87.