

SINDROME DE GILIES DE LA TOURETTE EN PEDIATRIA

Elida Elena Torres, María Celeste Pereira Scromeda, Néstor Adrián Benítez Cima

Dra. Margarita Delia Scromeda

RESUMEN

Los tics pueden ser definidos como fragmentos desinhibidos y aislados de actos motores normales, que se traducen por actividad motora (tics motores) o por presencia de vocalizaciones (tics vocales). Se caracterizan por la posibilidad de inhibirlos voluntariamente por un lapso breve y ser precedidos frecuentemente por una imperiosa necesidad de realizarlos. Muy frecuentes de observar en la población general, se estima que 21% a 24% de los niños presenta tics en algún momento (lo que se conoce como tics transitorios de la infancia), y entre 2% y 5% los mantienen en forma crónica. Cuando estos tics motores se prolongan por más de un año y se asocian con tics vocales, el cuadro recibe el nombre de síndrome de Gilles de la Tourette.

Por largo tiempo, este trastorno fue considerado de origen psicógeno o reflejo de un trauma sexual, según psiquiatras como Freud y Mahler. Sólo en la década 1960-69 comienza la interpretación biológica de este síndrome. La base fisiopatológica del síndrome se desconoce aún, pero la hipótesis más aceptada es la que plantea una hiperactividad de la neurotransmisión dopaminérgica asociada a una sobreactivación límbica del sistema motor

Palabras claves: Síndrome de la Tourette-tics nerviosos en la infancia- tics motores

SUMMARY

Tics can be defined as uninhibited and isolated fragments of normal motor acts, resulting in motor activity (motor tics) or presence of vocalizations (vocal tics). They are characterized by the ability to voluntarily suppress them for a short time and often be preceded by an imperative need to realize. Very common to see in the general population is estimated that 21% to 24% of children have tics at some point (which is known as transient tics of children), and between 2% and 5% of chronically maintained. When these motor tics last for more than a year and are associated with vocal tics, the table is called the syndrome of Gilles de la Tourette.

For a long time, this disorder was considered a reflection of psychogenic origin or sexual trauma, as Psychiatrists like Freud and Mahler. Only in the decade 1960-69 begins the biological interpretation of this syndrome. The pathophysiological basis of the syndrome is not known yet, but the most accepted hypothesis is posed by a hyperactivity of dopaminergic neurotransmission associated with overactivation of the motor system límbica

Keywords: Tourette syndrome-tics in childhood –motors tics

INTRODUCCION

El síndrome de Tourette (ST) es una enfermedad de deterioro psicosocial que afecta la vida de los pacientes y las de sus familias. Por lo general se asocia también con una variedad de problemas conductuales y emocionales.⁽¹⁾

Es un trastorno neuropsiquiátrico crónico caracterizado por múltiples tics motores asociadas con la presencia de uno o más tics vocales, coprolalia y ecolalia con curso fluctuante y severo, por más de un año. Se asocia con diferentes comorbilidades tales como déficit de atención y trastornos obsesivo-compulsivo.^(2,3,4)

Por definición, se inicia en la niñez o la adolescencia, antes de los 18 o 21 años de edad. No es tan infrecuente que persistan en la edad adulta y en este grupo etario pueden ser particularmente invalidantes y afectar la calidad de vida.^(2,5)

Varias hipótesis se han propuesto para explicar la aparición y exacerbación de estas enfermedades. En este caso, hablamos de la fenomenología clínica y opciones de tratamiento que están actualmente disponibles. Los recientes avances en modelos de investigación tam-

bién se analizan en un intento de aclarar algunas de las etiologías moleculares que conducen a estos trastornos.⁽⁶⁾

El **Objetivo** de este trabajo es el de recopilar información y realizar una revisión bibliográfica que nos permita conocer dicha patología.

MATERIALES Y METODOS

Para la presente revisión recurrimos a revistas científicas, sociedades científicas y bases de datos electrónicas tales como lilacs, cochrane, medline, medline plus, poniendo énfasis en los artículos publicados en los últimos 5 años.

Palabras claves: Síndrome de la Tourette, tics nerviosos en la infancia, tics motores

DESARROLLO EPIDEMIOLOGIA

Hasta hace poco, se consideraba una enfermedad rara, con tasas de incidencia muy baja en la población mundial (0,5 / 1.000 en 1984). Sin embargo, en la actualidad se ha observado, a través de estudios de prevalencia, un aumento de la incidencia en los últimos años.

Datos de estadísticas internacionales muestran que este síndrome se encuentra en muchos países, independientemente de la clase social o grupo étnico, afectando aproximadamente tres a cuatro veces más al sexo masculino en relación al sexo femenino.⁽⁶⁾

Los estudios muestran que la prevalencia del síndrome es diez veces mayor en niños y adolescentes (Burd et al., 1986), y cuando se consideran los tics aisladamente, los rangos de frecuencia aproximada son del 1% al 13% en varones y 1% a 11 % en las mujeres (Leckman y Peterson, 1993). La razón de este aumento, en la detección de la incidencia mundial, parece ser una mejoría en la difusión y conocimientos de las características clínicas entre los profesionales del área de la salud.⁽¹⁾

ETIOPATOGENIA

Durante la última década, ha sido posible observar importantes avances en la investigación genética en la etiología del Síndrome. Las anomalías cromosómicas en individuos y familias portadoras han sido estudiados con el fin de identificar los genes como el gen de la Monoaminooxidasa A y las regiones cromosómicas 18q22, 17q25 y 7q31, que parecen estar involucrados en esta patología.

En este proceso de identificación, la evidencia sugiere que es una enfermedad genética, de carácter autosómica dominante, determinado por la frecuencia de casos de tics y trastornos obsesivos-compulsivos entre los familiares de los pacientes observados en estudios multicéntricos. Hasta la fecha, no fue posible identificar un marcador genético de forma permanente.⁽¹⁾

Como este, otros factores también se han asociado con la patogénesis del Síndrome, tales como el posible papel de las infecciones por estreptococos en origen de los tics. En algunos casos, la re-infecciones por *Streptococcus* están directamente asociadas con la recurrencia de los síntomas neuropsiquiátricos. La detección de autoanticuerpos que reaccionan con el tejido cerebral en pacientes con tics y / o trastorno obsesivo-compulsivo llevó a los investigadores del Instituto Nacional de Salud Mental (National Institute of Mental Health - NIMH) a formular los criterios clínicos para un subgrupo de niños con trastorno obsesivo-compulsivo o Síndrome de la Tourette, en la que las exacerbaciones de los síntomas son súbitas, dramáticas, y temporalmente relacionadas con las infecciones *Streptococcus* B hemolítico del grupo A.

Los estudios inmunohistoquímicos que se han realizado recientemente, en particular las relativas a la dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgico, modulan la actividad de los

cortico-estriado-talámico-cortical (CETC), implicados en la génesis de los tics y TOC.⁽⁷⁾

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

El mecanismo patogénico del trastorno de Gilles de la Tourette es desconocido, se han propuesto hipótesis tanto psicógenas como orgánicas para explicarlo. La segunda cobra cada vez más fuerza en los últimos años, ya que se han establecido teorías genéticas (genes autosómicos dominantes con expresividad variable), teorías neuroquímicas (hipersensibilidad dopaminérgica del SNC) o alteraciones en estructuras anatómicas tales como los ganglios basales, córtex cerebral, región límbica. Estudios de imágenes por resonancia magnética demostraron un volumen reducido y anormal lateralización del caudado, putamen y globus pálido en niños y adultos con este trastorno, estructuras que a su vez están implicadas estructural y funcionalmente con otros trastornos que son frecuentemente comórbidos con esta afección, incluyendo el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno por déficit atencional con hiperquinesia y la depresión.⁽³⁾

Uno de los aspectos más fascinantes con respecto a los tics es que constituyen sólo un reflejo de la pleomorfa fenomenología que presentan estos pacientes. Esto ha permitido aplicar modelos de funcionamiento cerebral que expliquen tanto el componente motor como cognitivo-emocional de la conducta humana. A nivel cerebral se distinguen varios circuitos neuronales paralelos que dirigen información desde corteza a estructuras subcorticales (ganglios basales) y de regreso a corteza pasando por el tálamo (circuitos corteza-ganglios basales-tálamo-corteza); estos circuitos median tanto la actividad motora como la sensorial, emocional y cognitiva.

Se ha planteado que los pacientes con síndrome de La Tourette tendrían una desinhibición de estos circuitos que a nivel del circuito motor se expresarían como tics y compulsiones, y a nivel del circuito límbico y frontal como parte de la sintomatología obsesiva y trastorno atencional. La desinhibición se reflejaría en una exagerada sensibilidad o estado de "hiperalerta" de los estímulos tanto del medio interno como externo. Esta marcada hipersensibilidad conduce a una expresión descontrolada de fragmentos cognitivos, como por ejemplo de preocupaciones innatas, quizás conservadas como parte de la evolución, las que no son inhibidas adecuadamente y surgirían así las obsesiones. También se desinhiben fragmentos conductuales (como los tics y compulsiones) los que en condiciones normales son ensamblados en el repertorio del acto voluntario que todos poseemos. Esta marcada hipersensibilidad a estímulos de estos pacientes explica la

facilidad con que son "capturados" por lo que acaban de oír (ecolalia) o ver (ecopraxia) y también el hecho que los tics en muchos pacientes surgen como respuesta a una intensa sensación física o mental de urgencia, impulso o necesidad imperiosa de realizar los tics, que puede ser inhibida sólo parcialmente, y que se alivia al efectuarlos.^(8,9)

En todo esto influye además una predisposición genética que modularía la expresión de estos sistemas, al igual que el estímulo hormonal sexual, lo que explicaría la alta prevalencia del ST en hombres con respecto a mujeres. A nivel ambiental, factores como estrés e infecciones predominantemente estreptocócicas pueden ser desencadenantes o agravantes de la sintomatología.⁽⁹⁾

CLINICA

Si bien la clasificación que aparece es útil, clínicamente es un poco artificial ya que actualmente se consideran estas tres formas clínicas una variación del mismo trastorno.

CLASIFICACIÓN SINDROMÁTICA DE LOS TICS

Tics Transitorios: tics motores y/o vocales presentes < 1 año (10% de los niños).

Tics Crónicos: tic motor o vocal por más de 1 año (3-5% población general).

Tourette: tics motores y vocales presentes > 1 año (0,05-0,5%). Curso crónico con fluctuaciones.

Formas clínicas de los Tics

Tics Simples

- Motor: Pestañeos, crisis oculígeras, muecas faciales, movimientos de torsión de la nariz y la boca, haciendo clic en la mandíbula, aprieta los dientes, levanta los hombros, hace movimientos con las manos, patadas, tensión abdominal o en otras partes del cuerpo, sacude la cabeza, cuello u otras partes.
- Vocales: Aspirado, escupe, se ríe, silba, grita, gruñe, gorgoteo, gemidos, zumbidos y muchos otros sonidos.

Tics complejos

- Motor: Gestos faciales, estiramiento de la lengua, gestos de manos, empujar, tocar la cara, marca con el pie, se agacha, salta, gira o rota en el suelo, se pellizca, escribe la misma letra o palabra, patadas, contorciones de la cabeza, muerde los labios de la boca, piruetas, ecopraxia y copraxis.
- Vocales: Pronunciación repentina inapropiada de la palabra. Frases cortas y complejas, que incluye palilalia, coprolalia, ecolalia y otras alteraciones del habla.^(9,10,11)

Alteraciones Asociadas

- Déficit Atencional. Constituye el trastorno conductual más frecuentemente observado, con una frecuencia que llega al 75%.
- Trastorno Obsesivo-Compulsivo: en la sintomatología acompañante sobresale también el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC), que puede ser aún más incapacitante que los tics. Es de gran prevalencia no sólo en los pacientes con tics sino en sus parientes de primer grado.
- Otras Alteraciones. Estudios que analizan la psicopatología concomitante han mostrado una alta prevalencia (64%) de trastornos de personalidad y depresión. La presencia de autoagresividad puede alcanzar un 30%; en nuestra serie de pacientes observamos autoagresividad (inflingirse daño a la piel, mordiendo, arañándose, cortando, escarbando o pegándose). Los pacientes con ST pueden presentar también mayor incidencia de fobias y trastornos de ansiedad y de pánico.^(12,13)

En la valoración de la respuesta clínica es útil contar con un parámetro objetivo como es la Escala Global de Severidad de Tics de Yale, la que es una de las más usadas y aceptadas.⁽⁹⁾

La Escala de Yale-Brown para niños y adolescentes con TOC es la misma que la desarrollada para adultos, con la diferencia que las preguntas son formuladas al paciente de acuerdo a su nivel de desarrollo cognoscitivo. Se compone de 10 ítems, los 5 primeros se refieren a las obsesiones; y los 5 últimos, a las compulsiones. Cada ítem se cuantifica de 0 (sin síntomas) a 4 (síntomas extremos), obteniéndose una puntuación máxima de 40. Para la evaluación de la severidad, la escala considera la pérdida de tiempo, la incomodidad y la interferencia que causan los síntomas, la resistencia y el grado de control que tiene el paciente sobre ellos.⁽¹⁴⁾

Aunque ST es considerado a menudo como un alteración fundamentalmente de inhibición motora, hay evidencia que sugiere que en las mismas existe también trastornos cognitivos y afectivos. En concreto, parece que el predictor más fiable del deterioro cognitivo en pacientes con ST es la presencia de otro trastorno que involucre el funcionamiento frontal modificado (ADHD o el TOC) o de los lóbulos frontales que no están completamente desarrollados. La desregulación afectiva se encuentra con frecuencia, con ataques de ira explosiva. Aunque comparativamente poca investigación se ha ocupado de los correlatos neurales de procesamiento emocional, es probable que la disfunción en el circuito de los ganglios basales orbitofrontal contribuye en parte a los problemas de la impulsividad y los ataques de ira. Sin embargo,

las personas parecen captar los procesos normales de desarrollo en los circuitos, que sirven para la mejoría en el auto-control reglamentario cuando supuestamente luchan por mantener la ejecución de tareas adecuadas. Los conocimientos adquiridos previamente, son particularmente acelerados en el síndrome de Tourette.^(15, 16, 17)

DIAGNOSTICO

Actualmente la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y el Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV), coinciden en los criterios diagnósticos basados en la existencia de tics motores múltiples y 1 o más tics fonatorios o vocales, aunque no necesariamente de modo simultáneo, con inicio generalmente en la infancia, por un período de más de 1 año, que provoca un notable malestar o deterioro significativo social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. Los tics pueden ser suprimidos voluntariamente durante cortos períodos y aumentar durante situaciones estresantes, para desaparecer durante el sueño, y no deberse la alteración a los efectos fisiológicos de un fármaco (estimulante) o de una enfermedad médica (enfermedad de Huntington o encefalitis posviral).⁽³⁾

Exámenes Paraclínicos

No hay una prueba de laboratorio específica para diagnóstico. Muchos pacientes con trastorno de Gilles de la Tourette tienen hallazgos de electroencefalograma anormales inespecíficos.⁽¹⁸⁾ Utilizando imágenes de resonancia magnética, se han detectado adelgazamiento cortical en los lóbulos frontal y parietal. Este adelgazamiento fue más prominente en las partes ventrales de los homúnculos sensorial y motora que controlan la musculatura facial, orolingual y laríngeo que están comúnmente involucrados en los tics. Las correlaciones de grosor cortical en las regiones sensoriales con los tics, sugieren que estas regiones del cerebro son importantes en la patogénesis del síndrome de Tourette.⁽¹⁹⁾

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes no necesita un tratamiento específico de los tics, bastando en muchos casos explicar la naturaleza del cuadro y el buen pronóstico en la mayor parte de ellos, tanto a familiares como profesores y pares. Es muy importante orientar la terapia identificando el área de mayor problema que pueden no ser los tics, sino más bien las alteraciones conductuales asociadas como el trastorno obsesivo-compulsivo o el déficit atencional. Como ya fue mencionado, también hay una importante prevalencia de depresión, trastornos de personalidad, trastornos de ansiedad y trastorno conduc-

tual con auto y heteroagresividad, que deben ser manejados adecuadamente.

Es importante recalcar que la terapia con fármacos es sintomática y no exenta de riesgos. Hay pacientes que definitivamente no toleran ningún fármaco y en los cuales puede ser útil la terapia conductual orientada tanto al control de los tics como de la sintomatología obsesiva. En los casos de tics se le enseña al paciente a reconocer sus tics, intentando encubrirlos con otros menos disruptivos o poner en marcha movimientos incompatibles con la realización del tic en cuestión; también se intenta tomar conciencia de la sensación premonitoria intentando inhibirla, etc.

El tiempo de tratamiento se debe considerar al menos, de 12 a 18 meses habiendo logrado una buena respuesta con pocos efectos colaterales, antes de iniciar reducción y suspensión de terapia.⁽⁹⁾

Fármacos

Clonidina (dosis 0.05-0.3 mg/día) es una alternativa útil hasta en un 40% de los casos y como manera de evitar uso de neurolépticos. Puede demorar 3-6 semanas en actuar y sus efectos adversos más notorios son sedación e hipotensión, por lo cual su inicio es gradual al igual que su retirada. Puede mejorar síntomas de déficit atencional. Dependiendo de la tolerancia puede llegarse a dosis mayores (0.5mg/día). Su suspensión brusca puede provocar una hipertensión de rebote, aumento de tics y ansiedad. Puede combinarse clonidina con algunos de los neurolépticos (lo que permite reducir la dosis de estos últimos) si se ha obtenido algún grado de beneficio con ésta, pero aún es insuficiente

Neurolépticos: El gran riesgo de este grupo de drogas (todas han producido diskinesia tardía hasta ahora, salvo clozapina y ziprasidone) es la aparición de manifestaciones extrapiramidales, especialmente diskinesia tardía. La clásica forma de diskinesia tardía con movimientos orobucolinguales se ha descrito en forma infrecuente en niños, siendo la regla su completa resolución al suspender la terapia, lo que lamentablemente no sucede siempre con los adultos, en quienes es algo más frecuente la forma distónica. En niños la diskinesia tardía frecuentemente toma la forma de diskinesia por suspensión, expresándose por un corea generalizado que puede durar 6-8 semanas y que aparece en forma precoz al retirar bruscamente los neurolépticos. Por eso es importante la disminución gradual de estas drogas, lo que siempre debe intentarse para observar si se ha producido una remisión espontánea de los tics.

a) **Pimozide:** (0.5-4 mg/día, máx. 10 mg).

Especialmente formulado para el tratamiento de esta condición (único aprobado

FDA) se considera igual o algo más efectivo que el haloperidol. La evidencia sugiere que con la terapia de corta duración (8 semanas o menos), el efecto del tratamiento con pimozida puede ser ligeramente inferior a la del haloperidol y pueden tener menos efectos secundarios, y que no hay diferencia significativa entre pimozida y risperidona con respecto a la eficacia o los efectos secundarios.⁽²⁰⁾

- b) *Haloperidol* (0,5-5mg/día) pero con menos efectos colaterales especialmente cognitivos.
- c) *Sulpiride*: neuroléptico atípico, ha demostrado utilidad también en estudios placebo-control en Europa.
- d) *Risperidona*: (0,5-3 mg/día) si bien se considera ahora de primera elección sobre los neurolépticos anteriores por autores como Leckman y Cohen, también produce manifestaciones extrapiramidales y ya se han descrito casos de diskinesia tardía.
- e) *Clozapina*: no se ha demostrado su utilidad.
- f) *Olanzapina*: en adolescentes y adultos con dosis hasta 15 mg/día se ha mostrado como útil pero no en ensayos controlados.
- g) *Ziprasidone*: nuevo neuroléptico, que no tendría efectos extrapiramidales, se ha mostrado útil en ensayos controlados con placebo en niños y adultos (dosis hasta 40 mg/día).
- h) *Parches de Nicotina*: 10 mg/día por 2 días. Se ha mostrado como útil en ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes (8-18 años) y adultos, ya sea como monoterapia o para prolongar efecto de haloperidol (efecto puede durar 4 semanas).
- i) *Tetrabenazina* (2.5-75 mg/día): depletor y bloqueador dopaminérgico, sin riesgo de diskinesia tardía. Se ha mostrado efectivo en ensayos abiertos.
- j) *Inmunoterapia*: si bien es un área aun de bastante controversia, se ha comunicado la existencia de un subgrupo de pacientes

con ST cuya sintomatología sería gatillada por infecciones estreptocócicas (el cuadro llamado PANDAS: acrónimo de Pediatric Autoimmune Neurosychiatric Disorder Associated with Strep). Estos pacientes, que presentan tics y/o síntomas obsesivos, tendrían un inicio o exacerbaciones abruptas en relación a estas infecciones. Swedo *et al.* han mostrado la utilidad de inmunoglobulina e.v. y plasmáferesis en ensayo controlado en niños refractarios a otra terapia, mostrando resolución de la sintomatología y de las alteraciones edematosas de los ganglios basales en la RNM producidas por el fenómeno inmunológico. La controversia surge en parte porque se discute que estos pacientes no tengan más bien un Corea de Sydenham.

- k) *Otros*: existen comunicaciones no controladas sobre la utilidad de bloqueadores de calcio, reserpina y antiandrógenos

CONCLUSION

El Síndrome de Tourette es conocido como la enfermedad de los tics; un trastorno no tan raro. Clínicamente, es una enfermedad de alta complejidad, un trastorno neuropsiquiátrico del desarrollo por tal motivo es importante diagnosticarlo a tiempo. Este síndrome tiene una importante base genética y suele haber antecedentes familiares. Además de los tics, se presenta en comorbilidad con el ADD (trastorno por déficit de atención) o el ADHA (el mismo trastorno, con hiperactividad) y el TOC (trastorno obsesivo compulsivo). Un cuarto horizonte problemático es que puede aparecer también asociado con otras afecciones psiquiátricas, como ansiedad y depresión. La socialización de un chico con síndrome de Tourette no es nada fácil; sin embargo, es fundamental que el sistema educativo los contenga y permita desarrollar sus talentos. Estos chicos pueden sobresalir porque, en líneas generales, su coeficiente intelectual es normal. Si bien no hay cura para el ST, los síntomas se atenúan a través del tiempo y en muchas ocasiones tienden a desaparecer.

BIBLIOGRAFIA

1. Loureiro NIV, Matheus-Guimarães C; Santos DO y col. Tourette: por dentro da síndrome. Rev psiquiatr clín [en línea]. 2005. [Fecha de acceso: 27 de febrero de 2010]; 32 (Supl. 4): 218-230. URL Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000400004.
2. Teive, HAG, Chien HF, Munhoz RP y Barbosa ER. Charcot's contribution to the study of Tourette's syndrome. Arq. Neuro-Psiquiatr [en línea]. 2008. [Fecha de acceso: 27 de febrero de 2010]; 66 (Supl. 4): 918-921. URL disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2008000600035.
3. Falcato MA, Valdés MR. Trastorno de Gilles de la Tourette: aspectos patogénicos y terapéuticos. Presentación de 1 caso. Rev Cubana Pediatr [en línea]. 2001. [Fecha de acceso: 27 de febrero de 2010]; 73 (Supl. 1):64-8. URL disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol73_1_01/ped11101.pdf
4. Plessen KJ, Arvid L, Gruner R, Hammar A y col. Functional brain asymmetry, attentional modulation, and interhemispheric transfer in boys with Tourette syndrome. Neuropsychologia [en línea]. 2007. [Fecha de acceso: 23 de marzo de 2010]; 45 (Supl. 4): 767-774. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2329808/?tool=pubmed>

5. Miranda M, Castiglioni C. Aripiprazole en el tratamiento sintomático del síndrome de Gilles de la Tourette (enfermedad de los tics). *Rev Méd Chile* [en línea]. 2007. [Fecha de acceso: 27 de febrero de 2010]; 135: 773-776. URL disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v135n6/art13.pdf>.
6. Lombroso PJ, Scahill L. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Dev* [en línea]. 2008. [Fecha de acceso: 14 de marzo de 2010]; 30 (Supl.4): 231-237. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291145/pdf/nihms44181.pdf>
7. Dias FMV, Kummer A, Hounie AG, Texeira AL. Neurobiologia da síndrome de Tourette: a hipótese autoimune pós-estreptocócica. *Rev psiquiatr clín* [en línea]. 2008. [Fecha de acceso: 27 de febrero de 2010]; 35 (Supl.6): 228-235. <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v35n6/v35n5a04.pdf>
8. Maia DP, Cardoso F. Complex phonic tic and disinhibition in tourette syndrome. *Arq Neuro-Psiquiatr* [en línea]. 2001. [Fecha de acceso: 27 de febrero de 2010]; 59 (Supl.3): 587-589. URL disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v59n3A/5925.pdf>.
9. Pitágoras de Mattos J, Barros Correa V. Aspectos genéticos e neuroquímicos atuais. *Arq Neuro-Psiquiatr* [en línea]. 1999. [Fecha de acceso: 14 de marzo de 2010]; 57 (Supl.2): 528-530. URL disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1999000300029&lng=en&nrm=iso
10. Miranda M. Tics, Obsesiones y Síndrome de Gilles de la Tourette: Actualización Clínica. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* [en línea]. 2000. [Fecha de acceso: 14 de marzo de 2010]; 38 (Supl.2): 112-121. URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-92272000000200006&script=sci_arttext.
11. Hounie A, Petribu K. Síndrome de Tourette - revisão bibliográfica e relato de casos. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [en línea]. 1999. [Fecha de acceso: 13 de febrero de 2010]; 21(Supl. 1): 50-63. URL disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v21n1/v21n1a10.pdf>.
12. Miranda MC, Menéndez GP, David GP, Troncoso SM y col. Enfermedad de los tics (síndrome de Gilles de la Tourette): características clínicas de 70 pacientes. *Rev méd Chile* [en línea]. 1999 [Fecha de acceso: 13 de febrero de 2010]; 127 (Supl.12): 1480-1486. URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98871999001200010&script=sci_arttext&lng=es.
13. Jankovic J. Síndrome de Gilles de la Tourette. *Correo de la SAP. N Engl J Med* [en línea]. 2001. [Fecha de acceso: 14 de marzo de 2010]; 345(Supl.16):1184-1192. URL disponible en: http://www.sap.org.ar/staticfiles/publicaciones/correo/cor3_02/1017.pdf.
14. Adrianzén RC, Pachecho AZ, Vivar CR, Macciotta FB. Validez y confiabilidad de la Escala de Yale Brown versión niños y adolescentes (cy-bocs) en el Perú. *Rev peru pediatr* [en línea]. 2008. [Fecha de acceso: 13 de marzo de 2010]; 61(Supl. 1):68-75. URL disponible en: <http://revistas.concytec.gob.pe/pdf/rpp/v61n1/a10v61n1.pdf>
15. Stern ER, Blair C, Peterson BS. Special Section On A Biological Window on Psychological Development. Edited by Clancy Blair & Jean-Luise Gariepy Inhibitory deficits in Tourette's syndrome. *Dev Psychobiol* [en línea]. 2008. January [Fecha de acceso: 14 de marzo de 2010]; 50 (Supl.1): 9–18. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2367163/?tool=pubmed>.
16. Marsh R, Hongtu Z, Zhishun W, Pawel S, Peterson BS. A Developmental fMRI Study of Self-Regulatory Control in Tourette's Syndrome. *Am J Psychiatry* [en línea]. 2007. June [Fecha de acceso: 14 de marzo]; 164(Supl. 6): 955–966. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291294/>
17. Walenski M, Mostofsky SH, Ullman MT. Speeded processing of grammar and tool knowledge in Tourette's syndrome. *Neuropsychologia* [en línea]. 2007. [Fecha de acceso: 14 de marzo de 2010]; 45(Supl. 11): 2447–2460. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955429/>
18. García J. Trastorno por tics: G. de la Tourette. *Pediatría (Bogotá)* [en línea]. 1999. [fecha de acceso: 13 de marzo de 2010]; 34 (Supl.4):251-60. URL disponible en: <http://www.encolombia.com/pediatrica34499-trastorno.htm>.
19. Sowell ER, Kan E, Yoshii J y col. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci* [en línea]. 2008. [Fecha de acceso: 23 de marzo de 2010]; 11(Supl. 6): 637–639. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2605107/?tool=pubmed>.
20. Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [en línea]. 2009. [Fecha de acceso: 13 de marzo de 2010]. Issue 2. URL disponible en: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006996/frame.html>