



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

**Neurobiología del Síndrome de Tourette y su
relación con el Trastorno Obsesivo
Compulsivo**

Neurobiology of Tourette Syndrome and its relationship
with Obsessive-Compulsive Disorder

Autora

Noemí Hidalgo Iranzo

Directora

Dra. Lourdes Santolaria

Facultad de Medicina/ Universidad de Zaragoza

Departamento de Anatomía e Histología Humanas

2020

INDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT	2-3
2. ABREVIATURAS	4
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1 Objetivos y justificación.....	5
3.2 Material y métodos.....	6
4. BASES FISIOLÓGICAS	8
4.1 Fisiología de la corteza.....	8
4.2 Fisiología de los ganglios basales.....	9
5. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TOURETTE	16
5.1 Cambios estructurales en el Síndrome de Tourette.....	16
5.2 Cambios funcionales en el Síndrome de Tourette.....	18
6. FISIOPATOLOGÍA DEL TOC	23
7. ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TOURETTE Y DEL TOC	24
7.1 Factores genéticos.....	24
7.2 Epigenética.....	27
7.3 Factores ambientales.....	27
8. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE TOURETTE Y DEL TOC	29
8.1 Tratamiento no farmacológico.....	29
8.2 Tratamiento farmacológico.....	30
8.3 Tratamiento físico.....	30
8.3.1 Neurocirugía ablativa.....	31
8.3.2 Estimulación cerebral profunda.....	31
8.3.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva.....	32
8.4 Inmunoglobulina intravenosa.....	33
8.5 Toxina botulínica.....	33
8.6 Otros tratamientos en investigación.....	33
9. CONCLUSIONES	35
10. BIBLIOGRAFÍA	36
11. ANEXOS	43

1. RESUMEN

El Síndrome de Tourette es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por la presencia de tics motores y fónicos de comienzo en la infancia que, con frecuencia se asocia a otros trastornos psiquiátricos como el TOC y el TDAH. Los estudios sobre la fisiopatología del ST y del TOC, han permitido vislumbrar alteraciones en las estructuras del circuito CETC. En concreto en algunos pacientes con ST se hallan: cambios volumétricos del caudado, el putamen, el tálamo y distintas zonas de la corteza; alteraciones en el número de neuronas en el GPi, GPe y el caudado; y desórdenes en la actividad neuronal, que se encuentra aumentada en algunas zonas de la corteza motora y en la sustancia negra, y disminuida en el putamen, el globo pálido y el tálamo. Estos hallazgos permiten concluir que los tics se generan a través de las mismas vías que producen el movimiento normal y que son el resultado de una disregulación entre ellas. En su etiología, participan factores genéticos y ambientales. En los estudios genéticos se han encontrado alteraciones en genes implicados en regiones del circuito CETC y genes codificadores de neurotransmisores o de receptores de los mismos, siendo la dopamina el principal implicado en el ST y el glutamato en el TOC, hallazgos congruentes con la mejoría clínica tras el tratamiento con antagonistas de los mismos. Entre los factores ambientales cabe destacar la posible participación de mecanismos inmunológicos desencadenados por la infección por estreptococo beta hemolítico A, así como otros elementos que inciden durante la vida pre y perinatal. A pesar de sus diferencias, los estudios revisados ponen de manifiesto conexiones claras entre ST y TOC tanto desde el punto de vista etiológico como fisiopatológico. La terapia se basa en medidas tanto de tipo no farmacológico, como farmacológico, cuando lo primero no es suficiente. Para casos extremos existen otras posibilidades, que en su mayoría no han sido suficientemente estudiadas, pero que abren una vía esperanzadora hacia el futuro, como son: la estimulación cerebral profunda, tanto para ST como para TOC y la estimulación magnética transcraneal.

Palabras clave: Síndrome de Tourette etiología, Trastorno Obsesivo Compulsivo etiología, Síndrome de Tourette neurobiología, Trastorno Obsesivo Compulsivo neurobiología, Síndrome de Tourette tratamiento, Trastorno Obsesivo Compulsivo tratamiento.

1. ABSTRACT

Tourette syndrome is a neurodevelopmental disorder characterized by the presence of early-onset motor and phonic tics in childhood that is often associated with other psychiatric disorders such as OCD and ADHD. Studies on the pathophysiology of TS and OCD have shown alterations in the structures of the CSTC circuit. Specifically in some TS patients are found: volumetric changes of the caudate, the putamen, the thalamus and different areas of the cerebral cortex; alterations in the number of neurons in GPi, GPe and caudate; and disorders in neural activity, which is increased in some areas of the motor cortex and in the black substance, and decreased in the putamen, the GPi and the thalamus. These findings lead to the conclusion that ticks are generated through the same pathways that produce normal movement and that they are the result of deregulation between them. In its etiology, genetic and environmental factors are involved. In genetic studies alterations have been found in genes involved in regions of the CSTC circuit and neurotransmitter or receptor-edging genes, with dopamine being the main involved in TS and glutamate in OCD, findings consistent with clinical improvement following treatment with their antagonists. Environmental factors include the possible involvement of immune mechanisms triggered by hemolytic A beta streptococcus infection, as well as other elements that affect pre and perinatal life. Despite their differences, the revised studies show clear connections between TS and OCD both from an etiological and physiological point of view. Therapy is based on measures of both non-pharmacological and pharmacological measures, when the former is not enough. For extreme cases there are other possibilities, which have mostly not been sufficiently studied, but that open a hopeful path to the future, such as: deep brain stimulation, both for TS and OCD and transcranial magnetic stimulation.

Key words: Tourette syndrome etiology, Obsessive Compulsive Disorder etiology, Tourette Syndrome Neurobiology, Obsessive Compulsive Disorder neurobiology, Tourette Syndrome therapeutics, Obsessive Compulsive Disorder therapeutics.

2. ABREVIATURAS:

Accidente Cerebro Vascular	ACV
Attention Deficit Hyperactivity Disorder	ADHD
Ácido Desoxirribonucleico	ADN
Ácido Ribonucleico	ARN
Cortico Estriado Tálamo Cortical	CETC
Copy Number Variation	CNV
Cortico-Striato-Thalamo-Cortical	CSTC
Transportador de la Dopamina	DAT
Deep Brain Stimulation	DBS
Ácido γ -Aminobutírico	GABA
Globo Pálido	GP
Globo Pálido externo	GPe
Globo Pálido interno	GPi
Genome Wide Association Study	GWAS
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina	ISRS
Corteza Motora Primaria	M1
Núcleo Subtalámico de Luys	NST
Núcleo Ventral Anterior	NVA
Núcleo Ventral Lateral	NVL
Obsessive-Compulsive Disorder	OCD
Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococco	PANDAS
Tomografía por Emisión de Positrones	PET
Corteza Prefrontal Izquierda	PFC
Área Premotora	PMA
Corteza Parietal Posterior	PPC
Corteza Somatosensorial Primaria	S1
Área Motora Suplementaria	SMA
Sustancia Negra	SN
Sustancia Negra compacta	SNC
Single Nucleotide Polymorphism	SNP
Sustancia Negra reticular	SNr
Síndrome de Tourette	ST
Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad	TDAH
Trastorno Obsesivo Compulsivo	TOC
Tourette Syndrome	TS
Variable Number Tandem Repeat	VNTR
6-Hidroxidopamina	6-OHDA

3. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gilles de la Tourette (ST) es un trastorno conocido por muchos debido a las numerosas referencias cinematográficas que se han realizado, sin embargo, ¿Qué es realmente el síndrome de Tourette? Y ¿Qué sabemos de él?

Fue descrito por primera vez por George Gilles de la Tourette en 1885¹, y su prevalencia global en la población de 5 a 18 años oscila entre el 0,3 y el 3,8%. Es más común en hombres que en mujeres, con una ratio 3:1.² La edad típica de inicio es de 5–7 años, y la mayoría de los niños mejoran al final de la adolescencia o en la edad adulta temprana.

Los adultos afectados por ST sufren trastornos comórbidos hasta en el 90% de los casos, siendo los dos más frecuentes el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) (20%-60%) y Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (21%-90%). También se encuentran dentro de las comorbilidades, la depresión (18%-30%) y los trastornos de ansiedad (18%)³. Las relaciones entre el ST y estos síndromes son poco claras, aunque se sugiere que puedan compartir una etiología y fisiopatología similar, participando en esta última estructuras del circuito CETC y neurotransmisores comunes. El síndrome de Tourette se ha descrito como un trastorno del neurodesarrollo, como un síndrome neuropsiquiátrico crónico y como un trastorno del movimiento; dentro de este último grupo, forma parte del grupo de las discinesias y del subgrupo de los trastornos por tics, siendo entre estos últimos la forma de presentación más grave.⁴

De acuerdo con el Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V), se caracteriza por *“la aparición de tics motores múltiples y uno o más tics vocales presentes en algún momento de la enfermedad, aunque no necesariamente al mismo tiempo”*; ⁵según la Asociación Española de Pediatría *“los tics son movimientos estereotipados, involuntarios, inoportunos, no propositivos, absurdos e irresistibles de los músculos esqueléticos o faringolaringeos”*. Estos tics pueden ser a su vez simples o complejos, los ejemplos comunes de tics simples son: entre los motores: parpadeo de los ojos, sacudidas de la cabeza, muecas faciales o encogimiento de hombros; y dentro de los fónicos: carraspear, olfatear o gruñir. En contraste, los tics complejos generalmente involucran manifestaciones más elaboradas, ejemplos de tics complejos motores son: tocar objetos, aplaudir, realizar gestos obscenos o contorsiones corporales; y fónicos: ecolalia (repetición de una palabra o frase que ha pronunciado otra persona), palilalia (repetición espontánea de palabras o frases, que no necesariamente acaba de pronunciarlas otra persona) y coprolalia (pronunciación de palabras obscenas fuera de un contexto)⁶. Se han descrito en algunos casos tics peculiares, como ejemplo se publicó recientemente el caso de un paciente que presentaba una polaquiuria severa e incapacitante, que se consideró un tic motor complejo⁷.

El curso general de la enfermedad comienza con la aparición de tics simples, que con el paso del tiempo van evolucionando a tics complejos, también se ha descrito que los tics al inicio del trastorno suelen afectar a partes proximales del cuerpo y, conforme evolucionan en el tiempo involucran zonas más distales. La intensidad, frecuencia y

gravedad de las estereotipias pueden fluctuar en relación a distintos periodos por los que pasa el paciente a lo largo de su vida⁸.

Es importante el diagnóstico diferencial con otros trastornos de tics (trastorno de tics transitorio y trastorno de tics permanente), o con otros síndromes que incluyan movimientos parkinsonianos, coreiformes o epilepsias paroxísticas. El ST debe cumplir una serie de características según el DMS-V resumidas en la figura 1, que se exponen a continuación: solo se engloban dentro del ST a aquellos pacientes cuya sintomatología comience antes de los 18 años, presenten múltiples tics motores y al menos un tic fónico, aunque no necesariamente al mismo tiempo, el curso de la enfermedad debe ser fluctuante, la sintomatología debe aparecer al menos durante un año sin que exista un período de remisión de más de cuatro meses y no deben existir otras posibles causas de los movimientos como enfermedades precipitantes (encefalitis, ACV, enfermedades degenerativas...) o fármacos inductores de tics⁹.

No existe cura definitiva para los tics, y el tratamiento se basa fundamentalmente en terapia sintomática que incluye: un enfoque conductual con técnicas de inversión de hábitos¹⁰ y tratamiento farmacológico con antagonistas de la dopamina¹¹. Por último, y solo en casos excepcionales se emplean terapias físicas como la estimulación cerebral profunda, una técnica quirúrgica empleada por primera vez para el tratamiento del Parkinson y en estudio actualmente para pacientes adultos con síntomas incapacitantes y refractarios con ST¹². La decisión de un tipo u otro de tratamiento se basa en la puntuación obtenida en la Yale Global Tics Severity Scale¹³ (Anexo 1), que permite valorar la gravedad de los síntomas en los pacientes.

3.1 Objetivos y justificación

El principal objetivo del trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los estudios realizados hasta la fecha y referidos a la etiología, la fisiopatología y el tratamiento del Síndrome de Tourette. Nos hemos centrado en estas áreas, con el convencimiento de que sólo profundizando en los hallazgos etiológicos y fisiopatológicos podemos avanzar en los aspectos clínicos como el diagnóstico o el tratamiento, investigando nuevas vías y dianas terapéuticas.

El estudio del ST y su elevada comorbilidad con TOC, ha sido un ejemplo muy estimulante para adentrarnos en la relación entre algunas patologías neurológicas y psiquiátricas, tomando como base la Neurociencia. Por ello, secundariamente, se ha realizado una comparación en cada una de las partes del trabajo con el TOC, con el objetivo de encontrar similitudes entre ambos trastornos que puedan explicar, en parte, la alta prevalencia de la aparición conjunta de estos dos síndromes.

3.2 Material y métodos

El trabajo es el resultado de la búsqueda de información de diferentes autores en distintos artículos y capítulos de libros; por lo que se trata de una revisión del material bibliográfico encontrado. Para ello, se han utilizado bases de datos como Pubmed-Medline a través de la cual se ha accedido a artículos de revista, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, donde los criterios de inclusión han sido artículos en inglés o español con acceso completo y gratuito, publicados en los últimos diez años, aunque también se han utilizado artículos más antiguos para realizar la revisión de la evolución desde sus orígenes en diferentes partes del trabajo.

A partir de estos resultados se han ampliado los artículos utilizados accediendo a ellos por estar referenciados en los obtenidos a través de las palabras clave.

El gestor bibliográfico utilizado ha sido Mendeley, a través del cual se han obtenido más artículos recomendados por el mismo.

Los capítulos de libro se han utilizado fundamentalmente para la exposición de los criterios diagnósticos del ST y para la descripción de la fisiología de las estructuras implicadas en el circuito CETC por lo que no implican información novedosa.

4. BASES FISIOLÓGICAS

En el síndrome de Tourette se ha propuesto la alteración del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical (CETC) como principal responsable de la neurobiología del mismo. Describimos, en primer lugar, las bases fisiológicas de dicho circuito, para posteriormente centrarnos en los hallazgos fisiopatológicos.

4.1 FISIOLÓGÍA DE LA CORTEZA¹⁴ (Figura 1)

La **corteza motora primaria** se encuentra en los lóbulos frontales y se corresponde con el área 4 de Brodmann. Topográficamente representa de medial a lateral y de mayor a menor: cara, miembro superior, tronco y miembro inferior.

La **corteza premotora** se localiza justo por delante de la anterior y su organización topográfica de esta es similar, corresponde al área 6 de Brodmann. El área premotora se encarga de los movimientos más complejos, la parte anterior de la misma toma la "imagen motora" que envía a la zona posterior, desde allí se envía la señal directamente al área motora primaria, o de forma indirecta a través de los ganglios basales y del tálamo la señal termina en la corteza motora primaria.

La **corteza motora suplementaria** colinda con la corteza premotora y su distribución topográfica es diferente de las anteriores. Generalmente, esta se estimula de forma bilateral, y genera movimientos simultáneos. Funciona conjuntamente con las otras dos áreas motoras, y se encarga de movimientos posturales de la cabeza, los ojos y el cuerpo, sobre los que la corteza motora primaria y premotora ejercen un control motor más fino.

La **corteza prefrontal** se localiza como las tres anteriores en el lóbulo frontal por delante de la corteza motora primaria y del área premotora. Su función es la planificación de comportamientos elaborados, expresión de la personalidad, toma de decisiones y adecuación del comportamiento, pero no genera movimientos observables tras su estímulo. Conecta con otras áreas corticales y subcorticales como el tálamo a través de los ganglios basales.

La **corteza somatosensorial primaria** se localiza en el lóbulo parietal. Las funciones de éste área son diversas, en cuanto a las relacionadas con el movimiento se encuentran: movimientos voluntarios de las manos, de la musculatura orofacial y la deglución.

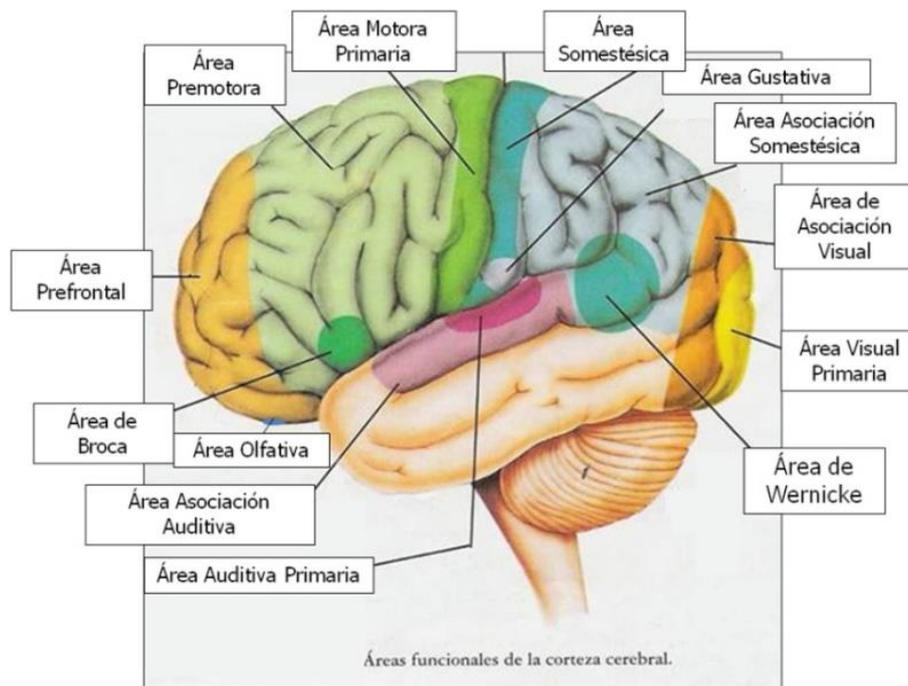


Figura 1. Áreas funcionales de la corteza cerebral¹⁵

4.2 FISIOLÓGÍA DE LOS GANGLIOS BASALES¹⁶

4.2.1 Componentes estructurales y su funcionamiento

Los ganglios basales constituyen un sistema motor accesorio que funciona en íntima relación con la corteza, reciben de ella casi todas sus aferencias y le envían casi todas sus eferencias a través del sistema extrapiramidal. Comprenden un grupo de núcleos subcorticales intrínsecamente conectados con diversas áreas de la corteza cerebral, relacionados con el inicio y el control de los movimientos voluntarios. A lo largo de la historia, se han sugerido como responsables de la generación interna del movimiento, de la ejecución automática de los planes motores y de la adquisición y retención de los programas motores.

Los ganglios basales derivan fundamentalmente del telencéfalo y se dividen filogenéticamente en tres estructuras (de mayor a menor antigüedad):

- a. **Arquiectriado**, formado por el cuerpo amigdalino, considerado parte del sistema límbico.
- b. **Paleoectriado o globo pálido (GP)**, compuesto por globo pálido externo (GPe) y globo pálido interno (GPi).

En conjunto se compone de dos tipos de células: células grandes con dendritas largas que contactan con los axones procedentes de las neuronas del neoectriado, y células pequeñas o interneuronas que forman circuitos locales.

- c. **Neoectriado**, formado por el núcleo caudado, putamen, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio.

El neocóstriado se divide en una zona dorsal (la mayor parte del núcleo caudado y del putamen) y otra ventral (parte ventromedial del caudado y putamen, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio).

Contiene dos tipos de neuronas: neuronas de tamaño pequeño y neuronas de tamaño mediano o espinosas. Las primeras son las que reciben la mayor parte de las aferencias, mientras que las espinosas son las más abundantes, son neuronas de proyección y son las principales responsables de las eferencias del estriado, contienen fundamentalmente GABA como neurotransmisor (90%).

- d.** La **sustancia negra (SN)** y el **núcleo subtalámico de Luys (NST)** se consideran parte de los ganglios basales por la importante relación anatómico-funcional que tienen con el neocóstriado y el GP.

La SN está situada en el mesencéfalo dorsal y se divide en dos partes denominadas SN compacta (SNc) y SN reticular (SNr), desde el punto de vista funcional es similar al GPi.

El NST está situado anatómicamente en la región subtalámica, ventral al tálamo, lateral al hipotálamo y medial a la cápsula interna.

4.2.2 Relaciones entre ganglios basales

El neocóstriado constituye el componente aferente de los ganglios basales, por el contrario el GPi y la sustancia negra forman el componente eferente.

GPe y GPi reciben aferencias inhibitorias del estriado, además el GPe a su vez envía eferencias inhibitorias tanto al NST como al GPi mediadas por el neurotransmisor GABA.

El GPi recibe, pues, aferencias inhibitorias del GPe y otras, excitatorias, mediadas por glutamato desde el NST. Por otro lado, el GPi tiene neuronas eferentes al tálamo (núcleos ventral-anterior y ventro-lateral)

La SNc recibe las aferencias de la corteza prefrontal, NST y GP entre otras. Las aferencias a la SNr son más numerosas, y son equivalentes a las que se han citado para el GPi. Las eferencias más importantes de la SN, salen de la pars compacta, son de naturaleza dopaminérgica y se dirigen al núcleo estriado. Son fundamentales en la modulación de la actividad motora. Por otro lado la pars reticularis envía eferencias inhibitorias GABA-érgicas al tálamo (núcleos ventral-anterior, ventral-medial y medio-dorsal), entre otras.

El NST recibe señales excitatorias de la corteza motora y en menor medida de la corteza premotora y prefrontal. Además también recibe aferencias GABA-érgicas del GPe. Por el contrario el NST envía eferencias fundamentalmente al GPi y en menor medida a la SNr, estas señales mediadas por glutamato son excitatorias.

4.2.3 Relaciones con el tálamo y la corteza.

De entre los núcleos que conforman el tálamo solo el ventral anterior y el ventral lateral están implicados en el movimiento.

En el tálamo existen dos tipos de neuronas desde un punto de vista funcional: neuronas principales o de proyección (75%) e interneuronas que pueden recibir

información de las mismas fuentes que las neuronas principales, pero sólo entran en contacto con células talámicas formando circuitos locales.

Las neuronas principales envían sus axones a la corteza cerebral, donde liberan glutamato y aspartato en menor medida, ambos son neurotransmisores excitatorios y están presentes en las terminaciones corticotalámicas.

Las neuronas de los circuitos locales liberan GABA en las células de proyección para inhibirlas.

Las aferencias procedentes de las regiones subcorticales y de la corteza cerebral que se dirigen hasta los núcleos talámicos excitan (despolarizan) a todos los tipos celulares talámicos, tanto a las neuronas de proyección como a las interneuronas locales, a su vez, las neuronas de los circuitos locales inhiben (hiperpolarizan) a las neuronas de proyección.

Las aferencias procedentes del GPi y de la SNr conectan con los núcleos del tálamo ventral anterior y ventral lateral y son GABAérgicas, por tanto inhibitorias.

Cuando estos procesos se encuentran en equilibrio se produce el movimiento normal, el tálamo es el encargado del procesamiento de la información además de ser un centro de la modulación del movimiento.

En la figura 2, se muestran las relaciones y los componentes del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical.

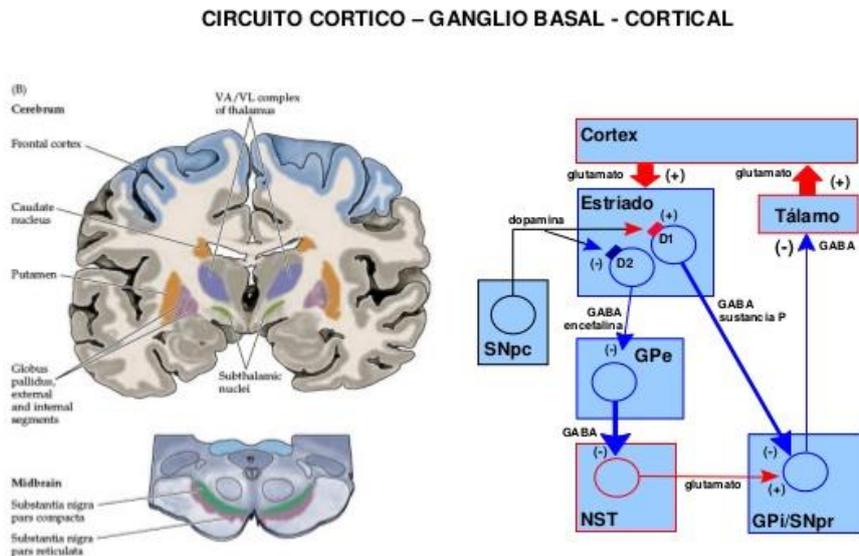


Figura 2. Circuito cortico-estriado-tálamo-cortical¹⁷

4.2.4 Circuitos básicos cortico estriados^{18 19}

Los ganglios basales, mediante la ejecución de una serie de circuitos que actúan de forma convergente o en paralelo, permiten seleccionar la acción más adecuada e inhibir otras acciones que compiten con ella o la entorpecen. Esta acción puede ser motora, pero también emocional o cognitiva.

Se han descrito cinco circuitos básicos, que involucran diferentes regiones de los ganglios basales y proyectan a diferentes regiones de la corteza. No se conoce con certeza si actúan de forma totalmente independiente, o si existen interconexiones entre ellos. Se muestran más adelante en la figura 3.

- a. **Circuito motor:** se origina en áreas corticales motoras; corteza motora primaria y áreas premotoras (arcuata y suplementaria) y somatosensoriales. Estas áreas corticales conectan con el putamen, componente del neostriado, que a su vez conectan con estructuras de salida de los ganglios basales, los cuales envían eferencias a núcleos talámicos (NVL, NVA, y centro mediano), y termina en el área motora suplementaria gracias a proyecciones talamocorticales.

Este circuito es esencial en la programación, iniciación y ejecución del movimiento y está implicado en la generación de tics motores.

- b. **Los circuitos prefrontales: prefrontal dorso lateral y orbito frontal lateral,** se originan en la corteza que lleva su nombre y proyectan sus fibras a la cabeza del caudado (parte del estriado), estos circuitos se cierran con las aferencias del GPi y de la SNr a las áreas corticales de origen.

El circuito prefrontal dorso lateral es un sistema cognitivo implicado en los procesos de memoria espacial, funciones ejecutivas y planeamiento motor, se ha relacionado con alteraciones cognitivas y déficit de atención.

Por otro lado, el circuito orbito frontal lateral se encarga de la adaptación comportamental, su alteración se ha vinculado con la expresión de trastorno obsesivo compulsivo, cambios de la personalidad, desinhibición, irritabilidad y manía.

- c. **El circuito límbico:** comienza en áreas límbicas y parte de la corteza cingular anterior y proyecta sus conexiones al núcleo accumbens, y de allí a regiones anteriores del GP y de aquí a núcleos anteriores del tálamo, finalizando el circuito en las zonas de origen de la corteza. Este circuito es el nexo de unión entre el comportamiento motor y las emociones y se relaciona su alteración con el mutismo, la apatía y el TOC.

- d. **El circuito oculomotor:** comienza en la corteza oculomotora y se proyecta hacia el núcleo caudado (cuerpo), de ahí salen fibras al GPi y a la SNr que vuelven a cerrar el circuito por los núcleos del tálamo a la corteza oculomotora.

Este se encarga de los movimientos oculares y está implicado en la producción de tics oculomotores.

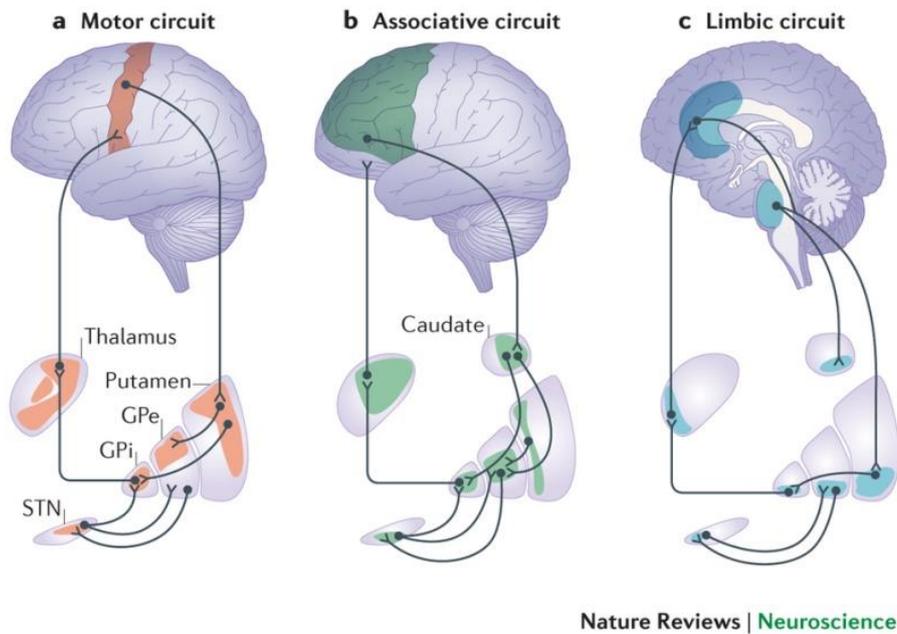


Figura 3. Circuitos motores cortico-estriados²⁰

4.2.5 Modelo de funcionamiento fisiológico del circuito Cortico-Estriado-Tálamo-Cortical (CETC) ^{21, 22}.

Dentro de los circuitos motores existen dos vías diferentes (Figura 4):

- Circuito directo** (núcleo estriado-GPi): constituido por las proyecciones directas del estriado hacia el GPi y la SNr y se origina en las neuronas estriadales que contienen sustancia P/dinorfina/GABA.
- Circuito indirecto** (estriado-GPe-NST-GPi): tiene su origen en neuronas estriadales encefalinérgicas que proyectan al GPe. Este a su vez proyecta al NST y por medio de las vías subtálamo-palidales hacia el GPi y SNr. Las neuronas de estas dos últimas estructuras son GABAérgicas inhibitoras, mientras que las del NST con excitatorias por su contenido en glutamato. El GPi y la SNr proyectan sus eferencias hacia el tálamo ventral (ventrolateral y ventral anterior) y al mediodorsal.

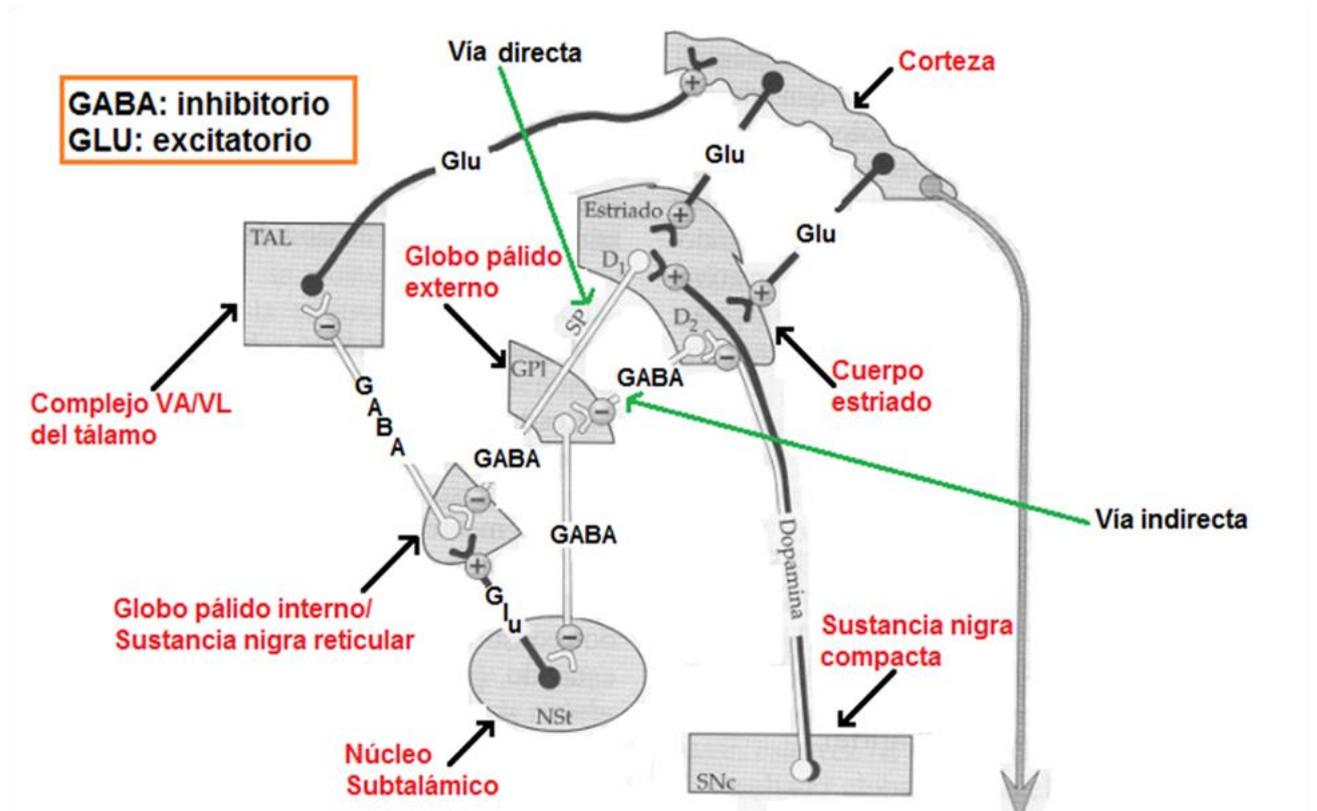


Figura 4. Vías directa e indirecta del movimiento²³

Las vías de salida hacia el tálamo están somatotópicamente organizadas, con la cabeza y los ojos representados en la sustancia nigra pars reticulada, y el resto del cuerpo, en la parte interna del globo pálido.

Como fase final de ambos circuitos, los núcleos del tálamo proyectan a su vez hacia la corteza prefrontal y motora. Esta vía tálamo cortical es excitatoria y utiliza como neurotransmisor el glutamato.

En condiciones de normalidad, al realizar un movimiento voluntario la corteza activa ambas vías (directa e indirecta):

- La activación del circuito directo da lugar a una inhibición del GPi y de la SNr, de forma que disminuye la actividad tónica inhibitoria que ambos núcleos ejercen sobre el tálamo produciéndose como consecuencia la facilitación del movimiento al inhibir al inhibidor.
- La activación de la vía indirecta tiene un efecto inhibitor sobre el proceso motor. El aumento de las neuronas GABA/enkefalina proyectan al GPe y disminuye la actividad del mismo lo que produce una desinhibición del NST que activa el trabajo inhibitor del GPi y de la SNr sobre los núcleos talámicos.

Por otro lado, la vía dopaminérgica nigroestriada ejerce una modulación sobre la actividad del núcleo estriado, esto se ha podido conocer gracias a experimentos con fármacos (agonistas y antagonistas dopaminérgicos D1 o D2 o D1/D2) o con técnicas quirúrgicas (lesiones con 6-hidroxidopamina, 6-OHDA).

En la rata la depleción dopaminérgica inducida por la lesión con 6-OHDA, provoca un aumento de la expresión de encefalina en las neuronas estriopalidales (estriado-GPe), por lo que se acentúa la vía indirecta inhibitoria del movimiento. Por otro lado, se produce la reducción de la expresión de sustancia P que proyectan al núcleo entopeduncular en la rata, equivalente al GPi en el humano, de ello podemos concluir que al reducirse la expresión de la vía directa no se producirá la facilitación del movimiento. Por el contrario, el tratamiento con agonistas D2 revierte únicamente el aumento de los niveles de encefalinas, de manera que estas vuelven a su situación basal (favorecerían el movimiento frenando la vía indirecta). Los agonistas D1 vuelven los niveles de sustancia P a la normalidad, es decir, la aumentarían (facilitan el movimiento activando la vía directa).

De estos estudios se deduce que la vía dopaminérgica nigroestriada, actuando sobre unos u otros receptores, estimula o inhibe la liberación de neuropéptidos, en resumen estimula la producción de neuropéptido (sustancia P), de la vía directa facilitadora de movimiento, e inhibe la producción de neuropéptido (encefalina) de la vía indirecta anuladora del movimiento. Actúa por tanto sobre ambas vías: aumentaría la actividad en el circuito directo D1, e inhibiría el circuito indirecto D2, y su resultado final es el favorecimiento de la actividad.

5. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TOURETTE ²⁴

La neurobiología del síndrome de Gilles de la Tourette es, como la etiología, aún desconocida. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento sugieren que en la fisiopatología están implicados el sistema cortico-estriado-tálamo-cortical (CETC) y el sistema dopaminérgico.

En los últimos años se han realizado numerosas investigaciones atendiendo a la estructura y funcionamiento de algunas regiones cerebrales, en el siguiente apartado se intenta resumir algunos de estos resultados que apoyan a las hipótesis principales.

5.1 Cambios estructurales en el síndrome de Tourette.

5.1.1 Ganglios basales

Hay numerosos estudios que observan, bien mediante neuroimagen, o estudios neuropatológicos, cambios estructurales en ganglios basales en el ST, los cuales se resumen en la tabla 1 (Anexo 2).

5.1.1.1 Estudios de neuroimagen

Desde 1995, la resonancia magnética se utilizó para estudiar cambios estructurales en los ganglios basales, en ese año se realizó una investigación en gemelos en los que se mostró que los hermanos más afectados tenían el caudado derecho más pequeño²⁵. En 2003, Peterson BS et al publicó los resultados de la mayor cohorte estudiada hasta el momento, se identificó una disminución leve pero constante de los ganglios basales en 150 pacientes con ST, en los niños solo el caudado era de menor tamaño, mientras que en los adultos la reducción era generalizada²⁶. Dos años más tarde, un estudio longitudinal demostró que, el volumen del caudado en la infancia variaba inversamente a la severidad del trastorno en la edad adulta, es decir, que conforme los pacientes se hacían adultos, disminuía el tamaño del caudado y empeoraba la severidad de sus tics²⁷.

Otros estudios se centraron en el análisis del putamen y en 2011 una investigación mostró un aumento del volumen del putamen de forma bilateral en los niños con ST²⁸.

5.1.1.2 Estudios neuropatológicos

Este tipo de estudios no son muy frecuentes en el ST, pero merece la pena destacar alguno de ellos ya que apoyan los resultados de los estudios de neuroimagen. En 2005 se realizó una investigación con tan solo ocho pacientes, de los cuales tres estaban afectados y se encontró un aumento del número de interneuronas GABAérgicas-parvalbúmina en el GPi y disminución del número de neuronas global en el GPe y en el caudado²⁹. El aumento de GABA en el GPi produciría una disminución de la actividad inhibitoria que este ejerce sobre el tálamo, de forma que se favorecería la estimulación

de la corteza por parte de este último. En 2010, Kataoka Y et al, confirmaron estos hallazgos en dos pacientes más, en los que se observó también una disminución de neuronas colinérgicas en el estriado³⁰.

5.1.2 Corteza y sustancia blanca subcortical

No solo los ganglios de la base han sido objeto de estudio en la fisiopatología del ST, también la corteza por formar parte de la fisiología del movimiento. En 2001, un análisis con resonancia magnética mostró alteraciones del volumen en la corteza, de forma que la región prefrontal y la parietooccipital dorsal eran más grandes, mientras que una región occipital específica era más pequeña³¹. Un año más tarde, dos estudios mostraron un aumento de la región frontal derecha³² y una disminución de la región frontal izquierda³³. En 2008, Owell ER et al, observaron un adelgazamiento de la corteza sensorio motora fronto-parietal además, el grado de disminución estaba relacionado positivamente con la gravedad de los tics³⁴. Al año siguiente, un estudio con criterios de inclusión más estrictos, atisbó cambios volumétricos en las regiones frontal, prefrontal y sensoriomotora-frontoparietal³⁵.

En la tabla 2 (Anexo 2), se resumen las observaciones de los estudios de RNM.

5.1.3 Tálamo y otras regiones cerebrales

Hasta 2010 los estudios que se basaron en el análisis volumétrico del tálamo fueron contradictorios. En aquel año, se realizó la investigación con resonancia magnética que incluía el mayor número de pacientes hasta la fecha, fueron 149 sujetos estudiados en los que se encontró un aumento del volumen del 5% del tálamo lateral³⁶.

Por otra parte, ya en 1983 se sugirió que el mesencéfalo y la materia gris periacueductal, situada en el cerebro medio, podrían estar involucrados en la génesis del ST³⁷. Fue en 2006 y gracias a los avances tecnológicos cuando se respaldó esta hipótesis gracias a la morfometría basada en vóxel. En este estudio que incluyó 31 pacientes se observó un aumento de la materia gris en el cerebro medio respecto a los controles³⁸. En cuanto al mesencéfalo, aumentos del volumen que se habían considerado hasta el momento, incidentales se relacionaron con estereotipias en 2010³⁹.

Otras estructuras como el hipocampo y la amígdala han sido estudiadas como participantes en el trastorno, dos estudios apoyan esta hipótesis, en 2007 se encontraron alteraciones volumétricas en estas dos estructuras siendo de mayor tamaño en pacientes pediátricos y de menor tamaño a medida que avanzaba la edad de los pacientes⁴⁰, años más tarde en 2011 una investigación respaldó esta teoría con técnicas de estudio más novedosas⁴¹.

5.2 Cambios funcionales en el ST

5.2.1 Estudios de neuroimagen

Mediante los estudios PET se han identificado alteraciones en pacientes con ST, en 1993 y 1997 se identificaron aumentos de la actividad de las cortezas sensorio motoras y menor actividad en el cuerpo estriado y en el tálamo^{42, 43}. En 1998, se realizó un experimento que consistió en suprimir de forma voluntaria los tics en los pacientes y se demostró que, durante ese momento, se aumentaba la actividad de la corteza frontal derecha y del caudado, mientras que se recibía menor señal desde el globo pálido, desde el putamen y desde el tálamo⁴⁴. En el mismo año se estudió la actividad de la corteza motora mientras los pacientes realizaban movimientos voluntarios, y se vio una mayor actividad de la corteza comparado con sanos⁴⁵. De estos dos estudios se llegó a una relevante conclusión, la organización de los planes motores está alterada en los pacientes con ST, mientras realizan tics espontáneos y en menor medida durante la realización del tic de forma voluntaria. En 2008, el objeto de estudio mediante la técnica PET fue la severidad de los tics de lo que se concluyó que los pacientes más graves tenían una activación mayor de la sustancia negra y del área tegmental ventral⁴⁶, que es una parte del mesencéfalo donde se encuentran los cuerpos de las células dopaminérgicas del sistema dopaminérgico meso-cortico-límbico. Ambos resultados le otorgan una gran importancia al papel de la dopamina en el ST, posteriormente dedicaremos un apartado del trabajo a esta cuestión.

A continuación se va a exponer de forma más detallada el estudio de Zhishun Wang et al⁴⁷ publicado en 2011, que es especialmente interesante y demostrativo ya que aún muchas de las alteraciones expuestas hasta ahora implicadas en la neurobiología del ST, además de darle una explicación fisiopatológica.

El estudio fue diseñado obteniendo datos de resonancia magnética funcional de 13 casos mientras tenían tics espontáneos y tics voluntarios (eligiendo ellos mismos el momento para realizarlo), el grupo control se constituyó de 21 sanos y se les estudió con la misma técnica mientras realizaban tics voluntarios (eligiendo ellos el momento) y tics voluntarios (tras escuchar un estímulo auditivo para simular la necesidad interna que los pacientes sienten en el momento previo a realizar el tic espontáneo).

Los resultados mostraron que los pacientes con Tourette tenían una actividad neuronal significativamente mayor en algunas regiones durante los tics espontáneos al compararlos con los controles durante los tics simulados sin estímulo auditivo, además se relacionó de forma positiva el aumento de la actividad con la gravedad de los tics. Entre las principales regiones donde se demostraba mayor activación se encontraban: corteza motora primaria, corteza somatosensorial, corteza parietal posterior, área motora suplementaria, área premotora, corteza frontal izquierda, putamen bilateral, tálamo bilateral, sustancia negra, y complejo amígdala-hipocampo. En cuanto a éste último, que es parte del sistema límbico, se ha propuesto que el aumento de su actividad en los tics espontáneos respecto a los voluntarios se debe a la incomodidad que genera la premonición del tic o al alivio que experimentan después de realizarlo, es decir, que el

aumento de la actividad en el complejo se debe a estímulos sensoriales y no tanto alteraciones que estén relacionadas con el plan motor (Figura 5).

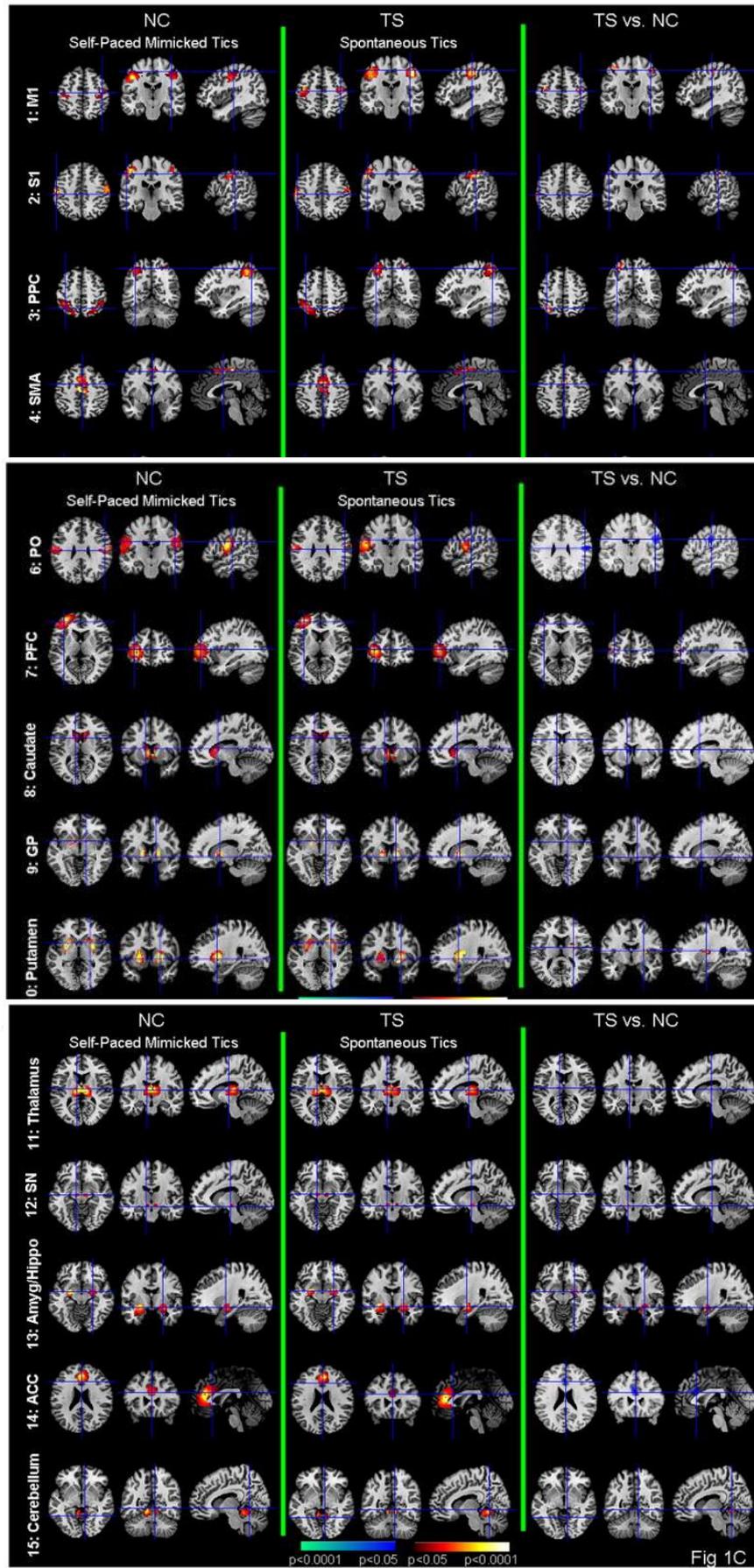


Figura 5. Comparaciones de actividad neuronal entre pacientes con Tourette y controles normales⁴⁸. Se muestran tres columnas: la primera muestra el mapa de actividad de los 21 controles, la segunda el de los pacientes, y la tercera compara ambos grupos. Dentro de cada columna, se muestran tres cortes diferentes: axial, coronal y para-sagital. En cada fila para cada uno de los tres grupos, se muestra una región cerebral: corteza motora primaria (M1), corteza somatosensorial primaria (S1), corteza parietal posterior (PPC), área motora suplementaria (SMA), área premotora (PMA), corteza prefrontal izquierda (PFC), pálido, putamen, tálamo, sustancia negra (SN), complejo amígdala hipocampo y lóbulos cerebelosos.

En otras regiones la actividad percibida durante los tics espontáneos fue más débil que en los tics voluntarios en sanos, y se correlacionó de forma inversa con la gravedad de los tics, estas regiones incluyen: corteza cingulada anterior, caudado bilateral, opérculo parietal. Se sabe que la actividad del cingulado anterior y del caudado aumenta cuando se suprimen los tics de forma voluntaria, por lo que esta actividad reducida podría explicar que estas regiones que habitualmente están activas para suprimir los impulsos motores, están disminuidas en actividad en los pacientes con Tourette.

Desde otro punto de vista se compararon los controles entre sí para conocer si había diferencias en la actividad neuronal durante los tics voluntarios al propio ritmo y durante los tics voluntarios tras estímulo auditivo, se concluyó que no había diferencias significativas. En el grupo de casos se realizó la misma comparación entre los dos tipos de situaciones y se concluyó que durante los tics espontáneos la actividad en la corteza somatosensorial, el putamen y el complejo amígdala-hipocampo era significativamente mayor que durante los tics voluntarios.

Como conclusión, se pudo demostrar que los tics se producen por los mismos circuitos neuronales que generan el movimiento normal. La diferencia radica en que durante ellos algunas regiones tienen una mayor actividad que se relaciona, además, positivamente con la gravedad de los síntomas motores.

Una vez concluido que la actividad neuronal de ciertas regiones que conforman el circuito CETC es mayor en pacientes con Tourette que en sanos, el siguiente paso fue evaluar las interacciones entre los componentes que están involucrados en la generación del movimiento y en el control motor, lo que permitió llegar a la misma conclusión que los estudios de neuroimagen de 1998, la organización de los planes motores está alterada en los pacientes con ST, mientras realizan tics espontáneos y en menor medida durante la realización del tic de forma voluntaria.

Uno de los hallazgos más importantes es que la sustancia negra tiene mayor influencia sobre el estriado en pacientes enfermos. La pars compacta de la sustancia negra contiene neuronas dopaminérgicas que se proyectan al estriado, por lo que gracias a este estudio se vuelve a respaldar la hipótesis propuesta en los estudios de 2004 y 2008.

Otro de los hallazgos de interés, es que la corteza sensorial primaria ejerce una influencia sobre el putamen (estriado) mayor en los pacientes que en los controles. Esto

sugiere que la actividad mediada por glutamato de la corteza sobre el putamen es mayor que en condiciones normales, por lo que el putamen ejercería una mayor influencia en el pálido, favoreciendo la vía directa, y generando así los tics.

Tras los análisis de influencia de los componentes del circuito, se puede resolver que las vías sensorio motoras (CETC) propuestas desde hace muchos años en la generación de los tics sufren aumentos de la influencia de unos componentes sobre otros durante el movimiento involuntario. Parece obvio que en las interacciones entre dichos componentes, son fundamentales los desequilibrios entre la acción de distintos neurotransmisores.

En resumen, lo que se plantea es que los tics son causados por la combinación de la actividad excesiva de las vías motoras y algunos componentes del circuito CETC y la actividad deficiente de las regiones que en situaciones normales controlan los impulsos motores mediante su inhibición.

5.2.2 Estudios de neurotransmisión

Numerosos neurotransmisores (dopamina, glutamato, GABA, serotonina, acetilcolina, norepinefrina y opiáceos) están involucrados en el circuito CETC y todos han sido propuestos como posibles factores de desarrollo de la enfermedad.

La dopamina se considera de entre todos el principal neurotransmisor responsable. La evidencia de esta neurotransmisión patológica se explica a partir de los datos obtenidos en el estudio de genes relacionados con receptores dopaminérgicos, de estudios de neuroimagen y a través del *modelo psicoestimulante*⁴⁹, que se genera a partir de dos observaciones:

- a. El bloqueo de los receptores de dopamina por neurolépticos y antipsicóticos atípicos suprime los tics en la mayoría de los pacientes.
- b. Fármacos que favorecen la liberación de dopamina precipitan o exacerbaban los tics. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con ST liberan más dopamina en respuesta a las anfetaminas comparados con sujetos controles normales.

A partir de los datos obtenidos de numerosos estudios, se han establecido cuatro hipótesis de disfunción dopaminérgica en los pacientes con ST⁵⁰: la hiperinervación, la normalidad presináptica, el receptor supersensible y la disfunción tónico-fásica.

En un metaanálisis publicado en 2018⁵¹ se aunaron los estudios sobre las alteraciones dopaminérgicas publicados hasta la fecha y se llegó a dos importantes conclusiones: una mayor unión del transportador de la dopamina (DAT) a su neurotransmisor en pacientes con ST comparando con controles sanos y una disminución de la afinidad de la dopamina por el receptor D2. Estos dos hallazgos

obtenidos mediante técnicas de imagen, estudios neurofuncionales y postmortem podrían apoyar las hipótesis sugeridas hasta el momento.

- a. **La hipótesis de la hiperinervación:** por la cual se establece que en los pacientes con ST los tics son causados por una inervación excesiva de receptores de dopamina en el cuerpo estriado.
- b. **La hipótesis de la anormalidad presináptica:** esta teoría defiende un aumento del número de receptores presinápticos en el estriado, aumentando así la disponibilidad de dopamina por recaptarse y liberarse de nuevo.
- c. **La hipótesis del receptor supersensible:** por la cual se establece que existen anormalidades postsinápticas en cuando a afinidad o densidad de receptores.

Clásicamente el receptor D2 es el inhibidor, al que se une la dopamina en el cuerpo estriado y por la que se favorece la vía indirecta. Este hallazgo no concuerda con la existencia de un receptor supersensible sino todo lo contrario, aunque si se puede explicar la presencia de tics, al existir un desequilibrio entre la vía directa (facilitadora del movimiento) y la indirecta (inhibidora del movimiento) en favor de la primera.

- d. **La hipótesis de disfunción tónica-fásica:** este modelo postula que la dopamina se libera en las regiones subcorticales de dos formas; primero se libera dopamina al espacio extracelular de forma continua y a bajas concentraciones, segundo existe una liberación fásica de dopamina a la hendidura sináptica a altas concentraciones y que se inactiva rápidamente por la unión al transportador. Clásicamente se sugiere que un DAT hiperreactivo captaría mayor cantidad de dopamina en la fase tónica, de forma que en la fásica no habría suficiente transportador produciéndose así un aumento de la disponibilidad de dopamina. El hallazgo en el metaanálisis de un aumento de DAT y una menor disponibilidad de D2 encajan con esta teoría, aunque no explica por qué fármacos psicoestimulantes que inhiben al DAT no reducen los tics. Por lo que recientemente se le ha dado más peso a la teoría de que la liberación alterada de dopamina en el cuerpo estriado inhibe a los receptores D2 y estimula a los D1 que se encuentran en la vía directa del movimiento favoreciéndolo.

6. FISIOPATOLOGÍA DEL TOC

Tras muchos años de investigación a través de estudios de imagen y funcionales⁵² semejantes a los realizados en el estudio del ST, se ha sugerido la participación del circuito CETC también en la fisiopatología del TOC. Esta intervención sería muy similar a la que ocurriría en el ST, y en ella se verían involucradas anomalías estructurales y la disregulación de neurotransmisores como el glutamato, la dopamina, la serotonina y el GABA , entre otros.

En este caso, el neurotransmisor que cobra mayor importancia es el glutamato, y sus alteraciones provocan las perturbaciones del resto de los neurotransmisores⁵³. Este, también está implicado en la neurobiología del Tourette y como ocurría con los fármacos bloqueantes de receptores de la dopamina, el control de síntomas por fármacos que actúan sobre receptores glutamatérgicos, apoya al glutamato como principal contribuidor a la neurobiología del TOC⁵⁴. También los síntomas se controlan con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRSs) y antipsicóticos atípicos, antagonistas de dopamina, en pacientes resistentes a la terapia de primera línea, por otro lado, estudios funcionales de señalización de neurotransmisores⁵⁵ y estudios sobre genética del TOC⁵⁶ proponen a la serotonina y a la dopamina como neurotransmisores participantes en la fisiopatología. Como consecuencia de estas alteraciones se produce un desequilibrio entre sustancias excitadoras e inhibitoras.

Dentro de los cinco circuitos descritos anteriormente, el más relevante respecto al TOC es el circuito prefrontal orbito-frontal. El aumento de la liberación de glutamato por parte de la corteza orbito-frontal, produce una hiperactividad de la vía directa, vía facilitadora, y una inhibición de la indirecta, frenadora del movimiento.

Como consecuencia de la hiperexcitación por parte del glutamato, pensamientos que habitualmente son inconscientes como la preocupación por la higiene o por el orden, se perciben de forma consciente en los pacientes con TOC dando lugar a las obsesiones. Se interpreta que en el TOC las acciones compulsivas y los actos repetitivos aliviarían el sentimiento interno de ansiedad generada por las ideas obsesivas^{57, 58}.

Se sugiere por tanto, que podría establecerse un paralelismo entre ST y TOC, en el cuál, de la misma forma que la sensación premonitoria y la incomodidad que genera conduce al tic motor en un caso, en el otro la obsesión y la ansiedad generada conducen a la compulsión. Esta idea es coherente con su elevada comorbilidad, y plantea la posibilidad de factores etiológicos y fisiopatológicos compartidos.

7. ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TOURETTE Y DEL TOC

La etiología del Síndrome de Tourette (ST) no es completamente conocida, aunque se sabe que en ella participan factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

Actualmente, se considera que el ST es un trastorno complejo y heterogéneo en el que los factores genéticos hacen al sujeto vulnerable, y sobre esta predisposición actúan los factores ambientales dando lugar a la aparición de la enfermedad. Aunque no se sabe con seguridad como la interacción entre la genética y el ambiente producen los cambios cerebrales se ha propuesto recientemente que una reacción inmunitaria en respuesta a factores ambientales en sujetos susceptibles genéticamente, induciría cambios en el SNC que producirían alteraciones en los neurotransmisores y estos a su vez un desequilibrio en el CETC, lo que conllevaría a la aparición de los síntomas⁵⁹.

7.1 Factores genéticos.

Georges Gilles de la Tourette, en 1885 fue el primero en describir una asociación familiar⁶⁰, a partir de entonces se han realizado numerosos estudios que intentan desentrañar cuáles son los factores genéticos implicados en ST y el modo en que intervienen en el origen de la enfermedad o el modo en el que se heredan.

Pronto se rechazaron las primeras hipótesis de herencia monogénica autosómica dominante⁶¹, o de herencia bilineal⁶², poniéndose de manifiesto un patrón muy complejo de interacción entre varios genes.

En la valoración de la importancia del componente genético, se ha calculado que el riesgo de ST en familiares de primer grado de individuos afectados es de 10 a 100 veces mayor que en la población general⁶³. Por otro lado, en 1985⁶⁴, se realizó un estudio en gemelos que concluyó que existía una concordancia de 53% del ST para los gemelos monocigotos y un 8% para los dicigotos. En 1992 Hyde TM et al⁶⁵, realizaron un estudio con 16 pares de gemelos idénticos en el que se observó una concordancia del 56% para ST. Las altas tasas de concordancia entre gemelos idénticos y las menores en gemelos dicigotos, apoyan la participación genética en la etiología del síndrome, sin embargo, las diferencias observadas en gemelos monocigotos, teniendo en cuenta que su genoma es idéntico, sostienen la colaboración de factores ambientales.

También parece existir un cierto parentesco genético entre ST y una de sus entidades comórbidas más frecuentes, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC)⁶⁶. Se ha contemplado que el TOC de inicio en la infancia se asocia con mayor prevalencia de ST en sus familiares^{67,68}, y en los propios pacientes⁶⁹. De ello se sugiere que existen dos tipos de inicio de TOC, una forma que debuta en la infancia y otra en la edad adulta y que probablemente, solo la que inicia en la infancia comparte factores genéticos con el ST.

No solamente se ha descrito influencia familiar, sino también relación con el sexo, de forma que los parientes femeninos del caso índice tienen más probabilidades de desarrollar TOC sin tics, mientras que los masculinos TOC con tics ⁷⁰.

Pasamos a describir algunos de los datos que han aportado los estudios de biología molecular en relación con el ST.

7.1.1 Estudios de aberraciones cromosómicas: con el desarrollo de las técnicas de cariotipado e hibridación *in situ*, se describieron algunas aberraciones cromosómicas en individuos aislados y en algunos casos familiares, como la translocación t (7; 18) (q22-31; q22)⁷¹, o t (1; 8) (q21; q22)⁷².

7.1.2 Estudios de mutaciones en pacientes afectados: estos estudios pretenden encontrar mutaciones causantes de enfermedad mediante secuenciación de genes candidatos por estar potencialmente implicados en la fisiopatología del ST, o bien secuenciación de exoma completo (WES) en pacientes afectados. Mediante este procedimiento se han identificado diversas mutaciones en trastornos psiquiátricos, pero hay menos estudios en ST (Anexo 3- tabla 3). En 2011, se aplicó esta técnica en diez miembros de una familia con siete afectados y se identificaron tres variantes en los genes MRPL3, DNAJC13 y OFCC1⁷³. En 2017, se realizó un estudio con dos cohortes: 186 casos del Consorcio Internacional de Genética de la Asociación Síndrome de Tourette y 325 casos de la Tourette International Collaborative Genetics, de los 400 genes que podían contribuir a la aparición del trastorno, se informaron de forma específica 4 de ellos: WWC1, CELSR3, NIPBL, FN1⁷⁴. En el mismo año, se identificaron en un análisis de nueve familias con ST cuatro mutaciones sin sentido en los genes RICTOR, STRIP2, NEK10 y TNRC6A⁷⁵. Un año más tarde, en 2018, se determinó otra mutación sin sentido en el gen PNKD, presente en una familia de nueve miembros, seis de ellos enfermos⁷⁶. Estos últimos cinco genes mencionados (RICTOR, STRIP2, NEK10, TNRC6A y PNKD) están presentes en regiones del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical (CETC) implicado en el ST, lo que insinúa que la alteración de las proteínas dependientes de estos genes podría afectar al desarrollo y/o a la actividad neuronal en estas estructuras.

7.1.3 Estudios de variaciones genéticas: estos estudios incluyen tres categorías en función de la extensión de la alteración del ADN: polimorfismos de un nucleótido (SNP), número variable de repeticiones en tándem (VNTR) y variaciones del número de copias (CNV). Algunas de estas variantes son reseñables como posible factor de riesgo tanto para ST como para el fenotipo TOC acompañado de tics, lo que podría ser un nexo que explicase la fuerte comorbilidad entre estas dos entidades. Se analizan mediante estudios de asociación de Genoma completo (GWAS).

Algunas variaciones genéticas que han sido objeto de estudio son (Anexo 3-Tabla 4):

- a. **DRD4:** gen del receptor de dopamina D4, asentado en el cromosoma 11p15.5, se expresa en la corteza y en el sistema límbico. Se describió un VNTR de 48pb que varía de 2 a 11 repeticiones, el alelo de 7 repeticiones, de acuerdo con un estudio de 2002, parece tener una sensibilidad menor a la dopamina respecto al alelo de 4 repeticiones⁷⁷, además en 2011, se halló que debido a esta variación el receptor D4 no se une en el cuerpo estriado al receptor D2⁷⁸. Previamente, en 1997 se había realizado un estudio de pacientes con TOC en el que se había descrito el mismo polimorfismo de 48pb y en el que el alelo de 7 repeticiones se relacionaba con enfermos de TOC con tics. En la investigación se sugirió que el alelo de siete repeticiones podría producir un fenotipo de TOC con tics en el que el sistema dopaminérgico estaba alterado⁷⁹.
- b. **HDC:** la histidina descarboxilasa localizada en el cromosoma 15q21.2 codifica una descarboxilasa que convierte el aminoácido L-histidina en histamina, que además de su función habitual de mediador local, también actúa como un neurotransmisor en el SNC. Varios desórdenes genéticos en este gen han sido estudiados por su implicación en el desarrollo del trastorno, entre ellas cabe destacar que en 2010 se investigó una familia de 9 miembros (1 padre y 8 hijos) que presentaban el síndrome y un codón de terminación prematura (W317X) en el gen HDC⁸⁰. En 2013, fueron descubiertos dos SNP (rs854150 y rs1894236) que se transmitían en exceso en los casos comparado con los controles⁸¹.
- c. **NTN4:** se trata de un gen en el cromosoma 12q22, que codifica la proteína netrina 4 expresada en el cuerpo estriado (forma parte del circuito CETC). Un estudio de 2014 encontró que variaciones genéticas de esta región descritas con anterioridad eran factores de riesgo para el desarrollo de ST⁸².
- d. **IMMP2L:** gen ubicado en el cromosoma 7q31 codifica una proteína involucrada en la dirección de proteínas mitocondriales al mitocondrio. Ya en 1996 se descubrió una translocación (7:18) en una familia⁸³. En 2014 se estudió una cohorte de 188 pacientes con ST de los cuales 7 presentaban una delección en este gen, estas mutaciones han sido también encontradas en pacientes con TDHA⁸⁴.
- e. **SLITRK1:** se trata de una proteína transmembrana que se expresa durante el desarrollo embrionario y postnatal de la corteza, el tálamo y los ganglios basales (CETC)⁸⁵. Un estudio de 2015 encontró diferencias significativas entre SNP (rs9546538, rs9531520 y rs9593835) de casos y controles⁸⁶. Previamente en 2013 se estudiaron 381 individuos con TOC y 356 controles y se encontraron variantes raras del mismo gen en pacientes con TOC⁸⁷.
- f. **DRD2:** receptor de dopamina D2 ubicado en el cromosoma 11p23.2, ha sido objeto de estudio al encontrarse un polimorfismo (TaqIA) que segrega una variante (ANKK1) que se relaciona a su vez con la disminución de

receptores D2. Un meta análisis de 2015 con 500 casos y 500 controles concluyó que el polimorfismo TaqIA era un factor de riesgo para ST⁸⁸. Anteriormente en 1996, se había publicado un análisis de polimorfismos en DRD2 en pacientes con TOC, en el que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en casos con TOC puro pero si en casos con TOC y tics, por lo que se postuló que el TOC-tics podría ser una variación fenotípica diferente al TOC puro⁸⁹.

Sin embargo, la mayor parte de las variaciones genéticas encontradas en pacientes con ST no han sido confirmadas ni descartadas, por lo que aún no existen resultados concluyentes.

7.2 Epigenética

Otro punto de vista muy interesante y que está en auge desde hace pocos años, es el estudio de los factores epigenéticos, aquellos que regulan la expresión del ADN sin causar modificaciones en la secuencia de los genes, los cambios que la epigenética produce se realizan sobre la estructura de la cromatina, las histonas, tras su traducción (acetilación y metilación), modificaciones químicas sobre el ADN (metilación e hidroximetilación de las cisteínas), así como alteraciones en la expresión del ARN no codificante (microARN y ARN no codificante largo)⁹⁰.

Se han realizado pocos estudios a este respecto. En 2015, Rizzo R et al, investigaron sobre el papel de los microARN en el ST. De todos los microARN expresados en pacientes afectados, se encontró que uno de ellos, microARN-429, que participa en la diferenciación del cerebro medio, cerebro posterior y la transmisión sináptica, estaba infra expresado en los pacientes enfermos respecto a los sanos, se propuso que en un futuro los microARN-429 circulantes se podrían utilizar para el diagnóstico del ST⁹¹. En 2017, se sugirió que los niveles de metilación del gen DRD2 (receptor de la dopamina D2) eran más altos en pacientes adultos con ST que en los controles para la edad y el sexo, además esta correlación fue positiva para la gravedad de los tics, de forma que a mayor metilación mayor era la seriedad de los síntomas fónicos y motores⁹².

7.3 Factores ambientales

Dada la hipótesis de que en la etiología del ST interactúan factores ambientales sobre un fondo de vulnerabilidad o predisposición genética, poder identificar estos factores tendría gran importancia para utilizar medidas de prevención primaria.

En 1998, se propuso que un grupo de niños con tics o TOC o ambos a la vez debutaban con síntomas tras la infección por estreptococos betahemolíticos del grupo A, y se planteó que los síndromes podrían desencadenarse por un mecanismo autoinmune

en el que anticuerpos contra el patógeno reaccionaban de forma cruzada con algunas zonas de tejido neuronal específico. Estos trastornos se incluyeron dentro del término PANDAS (trastorno pediátrico neuropsiquiátrico autoinmune asociado a estreptococo), aunque no se ha demostrado hasta la fecha una clara relación entre ellos y se requieren más estudios en este área⁹³.

Más recientemente, se han identificado varios factores de riesgo ambiental: prenatales⁹⁴ (tabaquismo materno durante el embarazo⁹⁵, abuso de alcohol, gravedad de las náuseas y vómitos...); perinatales⁹⁶ (bajo peso al nacer, hipoxia perinatal, test de Apgar bajo en los cinco primeros minutos...); y otros como la exposición a los andrógenos, el calor y la fatiga⁹⁷.

Algunos estudios sobre el TOC también revelan factores ambientales que intervienen en el desarrollo de la enfermedad y que comparten con el ST^{98,99}: factores perinatales, estrés, traumas, infecciones...; Sin embargo, estos factores son muy inespecíficos, y es necesaria una replicación real antes de que se les pueda dar cualquier valor a estos resultados.

8. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE TOURETTE Y DEL TOC

El tratamiento del Síndrome de Tourette se basa en dos pilares fundamentales: tratamiento no farmacológico y farmacológico. Los fármacos solo son prescritos a pacientes cuyos tics interfieren en la calidad de vida, mientras que la terapia no medicamentosa se debe utilizar en cualquier paciente, sola o complementando al tratamiento farmacológico. El último recurso es el empleo de técnicas como la estimulación cerebral profunda o la estimulación magnética transcraneal repetitiva, destinadas en sus orígenes a tratar enfermos de Parkinson, pero que hoy en día, se aplican a algunos casos de ST refractario y TOC rebeldes. Existen otras terapias complementarias como el uso de inmunoglobulina intravenosa o la toxina botulínica cuyo uso se realiza en casos muy concretos, y otros tratamientos en investigación que sin duda abren una esperanzadora vía para el futuro de estos pacientes. En la figura 6, se muestra el algoritmo terapéutico del ST actualizado en 2019.

8.1 Tratamiento no farmacológico:

El tratamiento no farmacológico se basa en un abordaje psicológico del paciente y de su entorno, es este punto de especial interés para tratar al afectado pero también a sus familiares y profesores y así de forma conjunta intentar que la enfermedad interfiera lo mínimo posible en la calidad de vida del paciente.

8.1.1 Técnicas de inversión de hábitos¹⁰⁰: se trata de enseñar al paciente a reconocer su propio tic antes de que este ocurra, y entrenarlo para que realice otro movimiento que no pueda ocurrir a la vez que el tic. Ej. Si el paciente tiene una estereotipia que le hace tocarse la barbilla, la nariz y la cabeza, cuando sienta que tiene la necesidad de hacerlo, deberá poner sus manos sobre las rodillas o cruzar los brazos de forma consciente. En este sentido cabe destacar que dentro del tratamiento no farmacológico del TOC, se emplea la terapia cognitivo-conductual¹⁰¹, a través de la cual se intenta que los pacientes sean conscientes de su obsesión, la identifiquen y busquen un pensamiento alternativo que permita distraerse de esa obsesión que en otras condiciones le llevaría a la práctica de la compulsión. Las técnicas que se utilizan en esta terapia y los objetivos, son similares a los que se emplean en las técnicas de inversión de hábitos en el ST.

8.1.2 Medidas higiénicas¹⁰²: se deben entrenar con el paciente, pero también con sus familiares y en el caso de que el paciente sea un niño, con sus profesores. Se debe instruir al paciente a tener un sueño de calidad, a evitar las situaciones de estrés y fatiga además de evitar el alcohol y otros estimulantes.

8.1.3 Psicoeducación y terapias de apoyo: a través de ellas se trata de que los pacientes y los familiares conozcan la enfermedad y, de esta manera que la

acepten y la entiendan, a que los pacientes la sobrelleven mejor a través de técnicas de relajación y que los padres no tengan sentimientos de culpabilidad, que en muchas ocasiones aparecen por desconocimiento.

8.2 Tratamiento farmacológico¹⁰³:

Hasta la fecha, no existe ningún tratamiento farmacológico específico para el ST y este se basa clásicamente en el uso de antipsicóticos de primera y segunda generación, que normalmente se utilizan para otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia o la fase de manía del trastorno bipolar. Ambos grupos comparten un mecanismo de acción común, son antagonistas de la dopamina y por tanto bloquean los receptores de esta, la diferencia principal entre los fármacos de primera y segunda generación radica en la aparición y severidad de efectos secundarios, siendo los de segunda, los más nuevos, mejores en este sentido. Los efectos adversos más reseñables son: síntomas extrapiramidales como distonía, parkinsonismo y discinesia tardía; sedación, aumento del apetito, aumento de peso, hiperprolactinemia, reducción del umbral de las convulsiones y cambios en la conducción cardíaca como alargamiento del QT, por lo que su uso está muy limitado en niños y adolescentes.

Entre los antipsicóticos típicos o de primera generación destacamos: haloperidol, único fármaco autorizado específicamente para ST; pimozida y sulpirida.

Entre los antipsicóticos atípicos o de segunda generación encontramos: risperidona, aripiprazol, olanzapina, ziprasidona...

Existe un tercer grupo de fármacos no antipsicóticos¹⁰⁴ que no tienen apenas efectos secundarios y por ende pueden ser utilizados con mayor seguridad en niños y adolescentes, entre ellos distinguimos: clonidina y guanfacina (agonistas α_2 adrenérgicos); baclofeno y topiramato (favorecedores de GABA); tetrabenazina y deutetrabenazina (depleción presináptica de dopamina, serotonina y noradrenalina).

En cuanto al tratamiento farmacológico del TOC, se basa en el empleo de inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), sin embargo, los antipsicóticos también son empleados juntos con los ISRS, cuando los síntomas son refractarios a la primera línea de tratamiento a la dosis máxima tolerada durante al menos 10-12 semanas.

8.3 Tratamiento físico:

Se trata del último escalón de tratamiento y engloba técnicas como la cirugía ablativa, la estimulación cerebral profunda y la estimulación magnética transcraneal repetitiva. Aun así, todas estas opciones no se encuentran indicadas en el tratamiento convencional del ST y en la mayoría de los casos, son alternativas futuras que requieren mayor profundización en su estudio.

8.3.1 Neurocirugía ablativa: son técnicas quirúrgicas que consisten en la ablación de vías específicas implicadas en el trastorno, clásicamente dirigidas a pacientes refractarios con ST pero también con TOC, que con el paso del tiempo han perdido valor, dado que existen tratamientos alternativos que en la mayor parte de las ocasiones consiguen controlar los síntomas¹⁰⁵.

8.3.2 Estimulación cerebral profunda “Deep Brain Stimulation (DBS)”: se trata de un técnica quirúrgica cuyo objetivo es la estimulación de las áreas consideradas alteradas en los pacientes con ST. En sus inicios esta técnica se utilizaba y se utiliza en pacientes con Parkinson para tratar los síntomas primarios (temblor, rigidez, bradicinesia...), y los movimientos piramidales producidos por los fármacos¹⁰⁶. En los últimos años también se han ampliado las indicaciones para ciertos trastornos neuropsiquiátricos como el TOC y el ST¹⁰⁷.

La estimulación cerebral profunda es un procedimiento que simula una lesión reversible en un área concreta del cerebro. Consiste en introducir a través del cráneo un electrodo que debe conducirse e implantarse en un punto cerebral concreto, en este caso el núcleo que se elige como diana para la estimulación. Esto se realiza mediante una técnica llamada cirugía estereotáxica, con la ayuda de técnicas de neuroimagen y un sistema de coordenadas tridimensional. El electrodo va unido a un generador de impulsos eléctricos, denominado neuroestimulador, que se inserta intradérmico en el pecho o en el abdomen (Figuras 6¹⁰⁸ y 7¹⁰⁹). La transmisión de impulsos desde el generador hasta el cable que conecta con el cerebro pretende interrumpir las señales aberrantes que existen en ciertas áreas del cerebro de los pacientes con ST y TOC... Además debe ser personalizada para cada paciente en cuanto a: posición de los electrodos y a voltaje, frecuencia y duración de la estimulación; en función de su necesidad y la menor aparición posible de efectos secundarios.

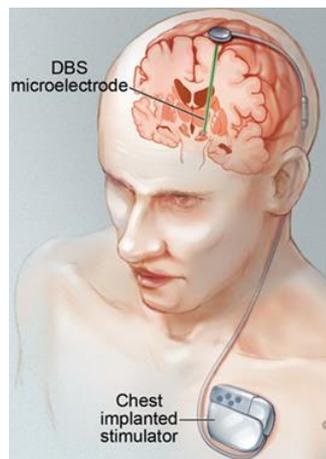


Figura 6.
Componentes de la
técnica

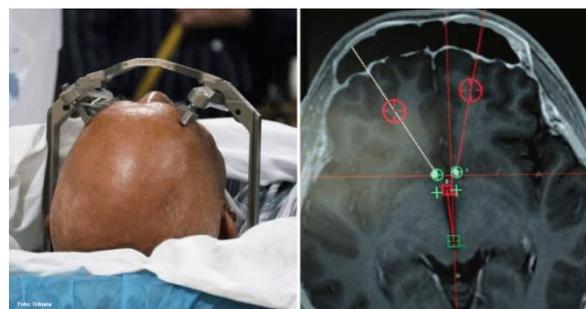


Figura 7. Estimulación cerebral
profunda.

La primera vez que fue utilizada esta técnica en pacientes con ST fue en 1997 y en ese momento fue el tálamo el área diana de la estimulación¹¹⁰. Desde entonces no han sido muchos los casos que se han sometido a la cirugía ya que los criterios de inclusión son muy estrictos; los pacientes deben ser adultos con ST crónico y severo (puntaje escala de Yales mayor de 35), síntomas incapacitantes y refractarios al tratamiento farmacológico y conductual, las comorbilidades que presenten deben permanecer estables en el momento de la cirugía y no puede haber contraindicaciones médicas, físicas o sociales para la misma. A lo largo de los años diferentes áreas cerebrales, relacionadas siempre con el circuito CETC, han sido estimuladas, entre ellas se encuentran: el tálamo, el pálido interno¹¹¹, el caudado¹¹² y la capsula interna¹¹³. En 2007, Maciunas et al¹¹⁴, realizó un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego en el que 3 de los 5 pacientes que habían recibido estimulación del tálamo refirieron mejoras sintomáticas. Un año más tarde en 2008¹¹⁵, se incluyeron 18 pacientes con ST de los cuales 15, obtuvieron una mejoría de sus síntomas tras la estimulación bilateral del tálamo. Ese mismo año se realizó un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego y cruzado en el que se estimuló de forma bilateral el tálamo y el GPi en 3 pacientes en los que se encontraron mejorías significativas con la estimulación de GPi¹¹⁶.

Todavía no existe información suficiente sobre los riesgos a largo plazo y a corto plazo entre los que se incluyen: hemorragias, infecciones y fracturas en el 3-4%, así como hipomanía inducida por la estimulación. Sin embargo, aporta ventajas respecto a la neurocirugía y es que se reportan menos casos de infecciones, la técnica es reversible y se pueden controlar mejor los parámetros de estimulación. Por todo ello, la técnica está aún poco estudiada, aunque ofrece una esperanza para aquellos casos refractarios a cualquier tratamiento. Respecto al uso de DBS en pacientes con TOC refractario, el primer estudio publicado fue en 1999 y en ese momento la diana de estimulación fue la capsula interna¹¹⁷, desde entonces un número escaso de estudios se han realizado en relación a esta técnica. Los dos más importantes, se caracterizaban por ser estudios controlados, aleatorizados, doble ciego prospectivos durante tres meses, y tenían como objetivo la estimulación unilateral del núcleo accumbens (caudado)¹¹⁸ y del SNT¹¹⁹. Por otro lado el estudio¹²⁰ con mayor seguimiento (31,4 meses) hasta la fecha, aunque en este caso abierto, incluyó a 26 pacientes en los que se estimuló la cápsula interna y el núcleo estriado. En 2011, Koning et al¹²¹, publicó una revisión de los estudios existentes hasta el momento y concluyó que la tasa de respuesta era mayor del 50%, siendo menor según otras publicaciones cuando la diana era el SNT¹²² y el accumbens unilateral¹²³.

8.3.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva: se trata de otra técnica prometedora, ya aplicada en pacientes con Parkinson, no invasiva en la que la estimulación de áreas cerebrales se realiza a través de campos magnéticos formados con una bobina eléctrica sobre el cuero cabelludo, se producen

como consecuencia corrientes eléctricas circulares que estimulan las neuronas motoras¹²⁴. Los impulsos se transmiten de forma repetitiva con ráfagas cortas de alta frecuencia, los estudios realizados hasta ahora se han hecho en animales y se demostrado que gracias a estos impulsos se produce un cambio a largo plazo en la sinapsis de las neuronas motoras, disminuyendo el umbral de excitabilidad motora¹²⁵. Se considera una técnica más segura que la DBS¹²⁶ y adecuada para su uso en menores de edad¹²⁷, aunque todavía no está indicada como tratamiento para el ST y solo se emplea en investigación¹²⁸. Los efectos secundarios recogidos hasta la fecha incluyen dolores de cabeza y musculares dentro de los más frecuentes y convulsiones y síncope, menos frecuentes pero más graves. Otra de las desventajas principales es que solo se puede estimular los 6cm externos de la corteza por lo que no permite llegar a áreas más profundas. Esta técnica ha sido utilizada también en estudios con pacientes con TOC, sin embargo los resultados a día de hoy no son significativos.

8.4 Inmunoglobulina intravenosa: para el tratamiento de los niños con PANDAS se ha propuesto utilizar inmunoglobulina intravenosa para curar las infecciones en los niños que como consecuencia podrían producir ST y TOC. Debido a los riesgos que conlleva este tratamiento y a la poca evidencia que existe sobre la infección por *Streptococcus* β -hemolítico como causante de la aparición de los trastornos, solo está indicado en niños con encefalopatía grave o demostración de anticuerpos antineuronales que evidencia un trastorno inmunitario¹²⁹.

8.5 Toxina botulínica: es una toxina producida por el *Clostridium Botulinum* que tiene la capacidad de reducir la contracción de las fibras musculares, por lo se ha empleado en el control de tics que engloban un grupo muscular concreto y que compromete la calidad de vida del paciente¹³⁰. La toxina botulínica es segura relativamente, sin embargo su uso no está indicado dentro del tratamiento del ST¹³¹.

8.6 Otros tratamientos en investigación: Valbenazina (disminución presináptica de dopamina), delta-9-tetrahidrocannabinol (principal componente psicoactivo del cannabis) y ecopipam (también indicado en el tratamiento de la tartamudez) son propuestas nuevas en investigación¹³².

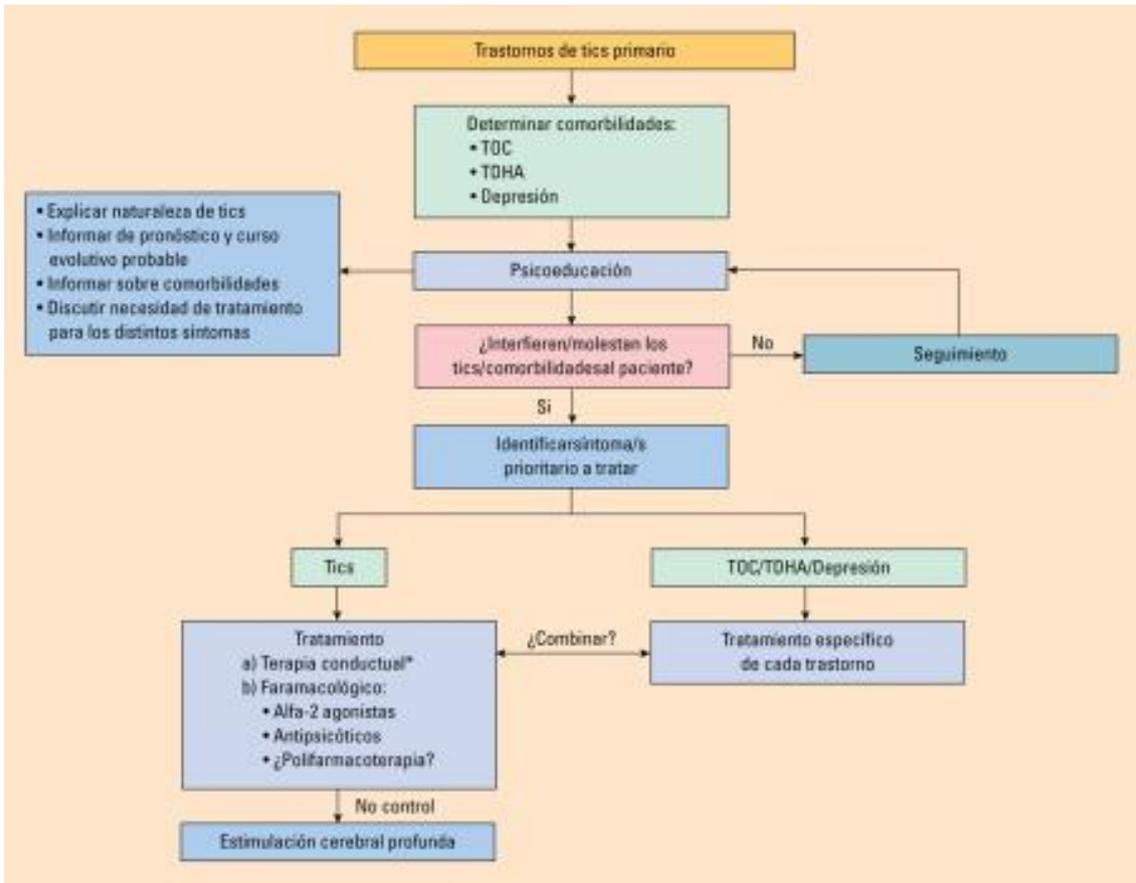


Figura 6. Algoritmo terapéutico del ST. ¹³³

9. CONCLUSIONES

1. Los estudios revisados confirman la implicación de las estructuras del circuito CETC en la fisiopatología del ST, y en algunos casos vislumbran alteraciones comunes o paralelas en el TOC.
2. Aunque la etiología precisa del ST permanece incierta, en ella participan factores complejos de predisposición genética que interactúan con factores epigenéticos y ambientales.
3. Los estudios genéticos han permitido identificar mutaciones, variantes genéticas y polimorfismos que implican a genes que intervienen en estructuras y neurotransmisores del circuito CETC. Algunas de estas alteraciones pueden encontrarse también en pacientes con TOC.
4. La teoría de la participación del sistema inmune tras infección por estreptococos betahemolíticos del grupo A, se ha descrito tanto en pacientes con ST como en sujetos con TOC, aunque a día de hoy se precisan más estudios en esta área por no existir resultados concluyentes.
5. En los estudios de neuroimagen de pacientes con ST se describen cambios estructurales volumétricos que afectan a núcleos de la base, zonas de la corteza frontal u otras áreas relacionadas. Algunos estudios neuropatológicos confirman cambios en la densidad neuronal en núcleos caudado y pálido.
6. Los estudios de neuroimagen funcional en individuos afectados de ST identifican áreas cerebrales con exceso y otras con defecto de activación, y cambios en la influencia que ejercen una áreas sobre otras. Se concluye que los tics se generan a través de las mismas estructuras que un movimiento normal, pero existe una ruptura del equilibrio entre grupos neuronales estimulantes e inhibitorios.
7. Numerosos hallazgos señalan a la dopamina como neurotransmisor fundamental involucrado en los cambios funcionales que acabamos de referir en el caso del ST. La supresión de los tics por fármacos neurolépticos y antipsicóticos atípicos, con efectos antidopaminérgicos, apoyan estos hallazgos.
8. En el TOC probablemente las compulsiones serían el equivalente a los tics del ST, y se generan de una forma semejante, como resultado de la disregulación entre estímulos excitadores e inhibidores en el circuito CETC. Sin embargo en este caso el principal neurotransmisor implicado es el glutamato que se libera de la corteza orbito-frontal.
9. Tratamientos como la estimulación cerebral profunda, aunque constituye el último escalón de tratamiento, ofrece grandes esperanzas en casos graves y refractarios de pacientes tanto con ST como con TOC. Por otro lado, la estimulación magnética transcraneal repetitiva está menos estudiada, aunque también ofrece importantes expectativas de cara al futuro en pacientes con ST.

10. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Tourette Gdl. Étude sur une effet caractérisée par de l'ordignation motrice accompagnant d'echolalie et al copralalie. *Archivos Neurología*. 1885; (9): 19–42.
- ² Carmona Fernández C, Artigas Pallarés J. Tourette's disorder in history. *Rev.Asoc.Esp.Neuropsip*. 2016; (36): 130.
- ³ Huisman-van Dijk HM, Matthijssen SJMA, Stockmann RTS, Fritz AV, Cath DC. Effects of comorbidity on Tourette's tic severity and quality life. *Acta Neurol Scand*. 2019; 140(6):390–398.
- ⁴ López del Val L.J, Gurutz Linazasoro C. *Trastornos del movimiento*. Barcelona: Masson, S.A; 2002.(1): 10.
- ⁵ *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM V)*. Washington, DC: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013.
- ⁶ Calderón R, Calderón RF. Gilles de la Tourette syndrome: Clinical spectrum and management. *Revista de neurol*. [Internet].2003.
- ⁷ García Ramos R, López Valdés E. Pollakiuria as a complex motor tic in a patient with Tourette syndrome. *Neurología*. 2020; 35 (1): 46-72.
- ⁸ Tijero B, Gómez JC, Zarranz JJ. Tics y Síndrome de Gilles de la Tourette. *Rev. neurol*. [Internet].2009.
- ⁹ *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM V)* . Washington, DC: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013.
- ¹⁰ Whittington C, Pennant M, Kendall T, Glazebrook C, Trayner P, Groom M, et al. Practitioner Review: treatments for Tourette syndrome in children and young people—a systematic review. *J Child Psychol Psychiatry* 2016; (57): 988–1004.
- ¹¹ Hollis C, Pennant M, Cuenca J, et al. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technol Assess*. 2016; 20(4):1.
- ¹² Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet*. 1999; (353): 724.
- ¹³ García López R, Perea Milla E, Romero González J, Rivas Ruiz F, Ruiz García C, Oviedo Joeques E, de las Mulas Bejar M. Adaptacion al español y validez diagnóstica de la Yale Global Tics Severity Scale. *Revista de neurol*. [internet]. 2008.; 46 (5): 261-266.
- ¹⁴ Arthur C. Guyton, M.D. John E. Hall, Ph. D. *Tratado de fisiología médica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001, 765-766. Control de la función motora por la corteza y el troncoencefálico.
- ¹⁵ Áreas funcionales de la corteza cerebral. [Internet]. 2012. Imagen disponible en: <https://colegioinglsciencias.files.wordpress.com/2012/06/c3a1reas-funcionales-de-la-corteza-cerebral.jpg?w=848>
- ¹⁶ Jiménez Jiménez F, Luquin M, Molina Arjona J. *Tratado de los trastornos del movimiento*. Madrid: Smithkline Beecham; 1998.19-27. Vol1, Anatomía funcional de los ganglios basales.
- ¹⁷ Circuito cortico-estriado-tálamo-cortical. [Internet]. Imagen disponible en: <https://image.slidesharecdn.com/08-motorii-141121103153-conversion-gate02/95/08-motor-ii-12-638.jpg?cb=1416565959>
- ¹⁸ Jiménez Jiménez F, Luquin M, Molina Arjona J. *Tratado de los trastornos del movimiento*. Madrid: Smithkline Beecham; 1998.30-31. Vol1, Anatomía funcional de los ganglios basales.
- ¹⁹ Cornelio-Nieto, José Ovidio. Neurobiología del síndrome de Tourette. *REV NEUROL* 2008; 46 (Supl 1): S21
- ²⁰ Circuitos motores cortico-estriados. [Internet]. 2015. Imagen disponible en: <https://www.hrplab.org/wp-content/uploads/2015/12/cortico-striatal-circuits.jpg>
- ²¹ Jiménez Jiménez F, Luquin M, Molina Arjona J. *Tratado de los trastornos del movimiento*. Madrid: Smithkline Beecham; 1998.28-30. Vol1, Anatomía funcional de los ganglios basales.
- ²² Jiménez Jiménez F, Luquin M, Molina Arjona J. *Tratado de los trastornos del movimiento*. Madrid: Smithkline Beecham; 1998.28-30. Vol1, Anatomía funcional de los ganglios basales.

-
- ²³ Vías directa e indirecta del movimiento. [Internet]. 2015. Imagen disponible en: <https://biologia93blog.files.wordpress.com/2015/11/imagen11.png>
- ²⁴ Cornelio-Nieto, José Ovidio. Neurobiología del síndrome de Tourette. *REV NEUROL* 2008; 46 (Supl 1): S21-S22.
- ²⁵ Hyde TM, Stacey ME, Coppola R, Handel SF, Rickler KC, Weinberger DR. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology*. 1995; (45):1176–1182.
- ²⁶ Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, King RA, Leckman JF, Staib L. Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; (60):415–424.
- ²⁷ Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology*. 2005; (65):1253–1258.
- ²⁸ Roessner V, Overlack S, Schmidt-Samoa C, Baudewig J, Dechent P, Rothenberger A, Helms G. Increased putamen and callosal motor subregion in treatment-naïve boys with Tourette syndrome indicates changes in the bihemispheric motor network. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;(52):306–314.
- ²⁹ Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y, DiFiglia M, Grantz H, Saper CB, Schwartz ML, Leckman JF, Vaccarino FM. Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; (102):13307–13312.
- ³⁰ Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF, Vaccarino FM. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol*. 2010; (518):277–291.
- ³¹ Peterson BS, Staib L, Scahill L, Zhang H, Anderson C, Leckman JF, Cohen DJ, Gore JC, Albert J, Webster R. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; (58):427–440.
- ³² Fredericksen KA, Cutting LE, Kates WR, Mostofsky SH, Singer HS, Cooper KL, Lanham DC, Denckla MB, Kaufmann WE. Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome. *Neurology*. 2002; (58):85–89.
- ³³ Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH, Folley BS, Cooper K, Mazur-Hopkins P, Kofman O, Singer HS, Denckla MB, Pearlson GD, Kaufmann WE. MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res*. 2002; (116):63–81.
- ³⁴ Owell ER, Kan E, Yoshii J, Thompson PM, Bansal R, Xu D, Toga AW, Peterson BS. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci*. 2008; (11):637–639.
- ³⁵ Müller-Vahl KR, Kaufmann J, Grosskreutz J, Dengler R, Emrich HM, Peschel T. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. *BMC Neurosci*. 2009; (10):47.
- ³⁶ Miller AM, Bansal R, Hao X, Sanchez-Pena JP, Sobel LJ, Liu J, Xu D, Zhu H, Chakravarty MM, Durkin K, Ivanov I, Plessen KJ, Kellendonk CB, Peterson BS. Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; (67):955–964.
- ³⁷ Devinsky O. Neuroanatomy of Gilles de la Tourette's syndrome. Possible midbrain involvement. *Arch Neurol*. 1983; (40):508–514.
- ³⁸ Garraux G, Goldfine A, Bohlhalter S, Lerner A, Hanakawa T, Hallett M. Increased midbrain gray matter in Tourette's syndrome. *Ann Neurol*. 2006; (59):381–385.
- ³⁹ Dávila G, Berthier ML, Kulisevsky J, Asenjo B, Gómez J, Lara JP, Chacón SJ, Campos VM. Structural abnormalities in the substantia nigra and neighbouring nuclei in Tourette's syndrome. *J Neural Transm*. 2010; (117):481–488.
- ⁴⁰ Peterson BS, Choi HA, Hao X, Amat JA, Zhu H, Whiteman R, Liu J, Xu D, Bansal R. Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; (64):1281–1291.
- ⁴¹ Neuner I, Kupriyanova Y, Stöcker T, Huang R, Posnansky O, Schneider F, Shah NJ. Microstructure assessment of grey matter nuclei in adult Tourette patients by diffusion tensor imaging. *Neurosci Lett*. 2011; (487):22–26.

-
- ⁴² Braun AR, Stoetter B, Randolph C, Hsiao JK, Vladar K, Gernert J, Carson RE, Herscovitch P, Chase TN. The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET study. I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology*. 1993; (9):277–291.
- ⁴³ Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Dhawan V, Budman C, Feigin A. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology*. 1997;(48):927–934.
- ⁴⁴ Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM, Leckman JF, Gore JC. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; (55):326–333.
- ⁴⁵ Biswal B, Ulmer JL, Krippendorf RL, Harsch HH, Daniels DL, Hyde JS, Haughton VM. Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; (19):1509–1512.
- ⁴⁶ Baym CL, Corbett BA, Wright SB, Bunge SA. Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome. *Brain*. 2008; (131):165–179.
- ⁴⁷ Zhishun Wang , PhD, Tiago V. Maia , PhD, Rachel Marsh , PhD, Tiziano Colibazzi , MD, Andrew Gerber , MD, PhD, y Bradley S. Peterson , MD. The neural circuits that generate tics in Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Psychiatry*. 2011 Dec; 168(12): 1326-1337.
- ⁴⁸ Zhishun Wang , PhD, Tiago V. Maia , PhD, Rachel Marsh , PhD, Tiziano Colibazzi , MD, Andrew Gerber , MD, PhD, y Bradley S. Peterson , MD. [Internet]. 2011. Comparaciones de actividad neuronal entre pacientes con Tourette y controles normales. Imagen disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4246702/>
- ⁴⁹ Harris K, Singer H. Tics disorders: neural circuits, neurochemistry, and neuroimmunology. *J Child Neurol* 2006; (21): 678-89.
- ⁵⁰ Buse J, Schoenfeld K, Münchau A, Roessner V. Neuromodulation in Tourette syndrome: dopamine and beyond. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Jul; 37(6):1069-84.
- ⁵¹ Hienert M, Gryglowski G, Stamenkovic M, Kasper S, Lanzenberger R. Striatal dopaminergic alterations in Tourette's syndrome: a meta-analysis based on 16 PET and SPECT neuroimaging studies. *Transl Psychiatry*. 2018; (8): 143.
- ⁵² Parmar, A. Sarkar, S. Neuroimaging studies in obsessive compulsive disorder: A narrative review. *Indian J Psychol Med*. 2016; (38): 386-394.
- ⁵³ Carlsson, M.L. On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit-hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; (102): 401-4013.
- ⁵⁴ Wu, K. Hanna, G.L. Rosenberg, D.R. Arnold, P.D. The Role of Glutamate Signalling in the Pathogenesis and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; (100); 726-735.
- ⁵⁵ Perani, D. Garibotto, V. Gorini, A. Moresco, R.M. Henin, M. Panzacchi, A., et al. In vivo PET study of 5HT2A serotonin and D2 dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*. 2008; (42): 306-314.
- ⁵⁶ Taylor, S. Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2016; (171B): 325-332.
- ⁵⁷ Pauls, D.L. Abramovitch, A. Rauch, S.L. Geller, D.A. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetics and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2014; (15): 410-424.
- ⁵⁸ Milad, M.R. Rauch, S.L. Obsessive Compulsive Disorder: Beyond Segregated Cortico-striatal Pathways. *Trends Cogn Sci*. 2012; (16): 43-51.
- ⁵⁹ Frick, L. Pittenger, C. Microglial dysregulation in OCD, Tourette syndrome, and PANDAS. *J Immunol Res* 2016.
- ⁶⁰ Tourette Gdl. Etude sur une affect nervio caracterisée par de l'ordignation motrice acompañante d'echolalie et al copralalie. *Archivos o Neurología*. 1885; (9): 19–42.
- ⁶¹ Baron M, Shapiro E, Shapiro A, Rainer JD. Genetic analysis of Tourette syndrome suggesting major gene effect. *Am J Hum Genet*. 1981; (33):767–775.

-
- ⁶² McMahon WM, van de Wetering BJ, Filloux F, Betit K, Coon H, Leppert M. Bilineal transmission and phenotypic variation of Tourette's disorder in a large pedigree. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996; (35):672–680.
- ⁶³ O'Rourke JA, Scharf JM, Yu D, Pauls DL. The genetics of Tourette syndrome: a review. *J Psychosom Res.* 2009; 67(6):533–545.
- ⁶⁴ Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42(8):815–20.
- ⁶⁵ Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. *Neurology.* 1992 Mar; (42):652–8.
- ⁶⁶ Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol.* 2000; 42(7):436–47.
- ⁶⁷ Pauls DL, Alsobrook JP, 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1995; 152(1):76–84.
- ⁶⁸ Grados MA, Riddle MA, Samuels JF, Liang KY, Hoehn-Saric R, Bienvenu OJ, Walkup JT, Song D, Nestadt G. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biol Psychiatry.* 2001; 50(8):559–65.
- ⁶⁹ Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry.* 1992; 149(9):1244–51.
- ⁷⁰ Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991; 48(1):154–63.
- ⁷¹ Boghosian-Sell L, Comings DE, Overhauser J. Tourette syndrome in a pedigree with a 7;18 translocation: identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3. *Am J Hum Genet.* 1996; 59(5):999–1005.
- ⁷² Matsumoto N, David DE, Johnson EW, Konecki D, Burmester JK, Ledbetter DH, Weber JL. Breakpoint sequences of an 1;8 translocation in a family with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8(11):875–83.
- ⁷³ Exome sequencing of a pedigree with Tourette syndrome or chronic tic disorder. Sundaram SK, Huq AM, Sun Z, Yu W, Bennett L, Wilson BJ, Behen ME, Chugani HT. *Ann Neurol.* 2011 May; 69(5):901–4.
- ⁷⁴ Willsey A.J., Fernandez T.V., Yu D., King R.A., Dietrich A., Xing J., Sanders S.J., Mandell J.D., Huang A.Y., Richer P., et al. De Novo Coding Variants Are Strongly Associated with Tourette Disorder. *Neuron.* 2017; (94):486–499.
- ⁷⁵ Eriguchi Y., Kuwabara H., Inai A., Kawakubo Y., Nishimura F., Kakiuchi C., Tochigi M., Ohashi J., Aoki N., Kato K., et al. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. *Am. J. Med. Genet.* 2017; (174):712–723.
- ⁷⁶ Sun N., Nasello C., Deng L., Wang N., Zhang Y., Xu Z., Song Z., Kwan K., King R.A., Pang Z.P., et al. The PNKD gene is associated with Tourette Disorder or Tic disorder in a multiplex family. *Mol. Psychiatry.* 2017; (10).
- ⁷⁷ Asghari V., Sanyal S., Buchwaldt S., Paterson A., Jovanovic V., Van Tol H. H. M. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J. Neurochem.* 2002; (65): 1157–1165.
- ⁷⁸ Borroto-Escuela D. O., Van Craenenbroeck K., Romero-Fernandez W., Guidolin D., Woods A. S., Rivera A., et al. Dopamine D2 and D4 receptor heteromerization and its allosteric receptor-receptor interactions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; (404): 928–934.
- ⁷⁹ Cruz C, Camarena B, King N, et al. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci.Lett.* 1997; (231):1–4.
- ⁸⁰ Ercan-Sencicek A. G., Stillman A. A., Ghosh A. K., Bilguvar K., O'Roak B. J., Mason C. E., et al. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010; (362): 1901–1908.

-
- ⁸¹ Karagiannidis I, Dehning S., Sandor P., Tarnok Z., Rizzo R., Wolanczyk T., et al. Support of the histaminergic hypothesis in Tourette syndrome: association of the histamine decarboxylase gene in a large sample of families. *J. Med. Genet.* 2013; (50) 760–764.
- ⁸² Paschou P., Yu D., Gerber G., Evans P., Tsetsos F., Davis L. K., et al. Genetic association signal near NTN4 in Tourette syndrome. *Ann. Neurol.* 2014; (76): 310–315.
- ⁸³ Boghosian-Sell L., Comings D. E., Overhauser J. Tourette syndrome in a pedigree with a 7;18 translocation: identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; (59): 999–1005.
- ⁸⁴ Bertelsen B., Melchior L., Jensen L. R., Groth C., Glenthøj B., Rizzo R., et al. Intragenic deletions affecting two alternative transcripts of the IMMP2L gene in patients with Tourette syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014; (22): 1283–1289.
- ⁸⁵ Aruga J., Mikoshiba K. Identification and characterization of Slitrk, a novel neuronal transmembrane protein family controlling neurite outgrowth. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003; (24): 117–129.
- ⁸⁶ Nai A., Tochigi M., Kuwabara H., Nishimura F., Kato K., Eriguchi Y., et al. Analysis of SLITRK1 in Japanese patients with Tourette syndrome using a next-generation sequencer. *Psychiatr. Genet.* 2015; (25): 256–258.
- ⁸⁷ Ozomaro U, Cai G, Kajiwaru Y, et al. Characterization of SLITRK1 variation in obsessive-compulsive disorder. *PLoS One.* 2013; (8).
- ⁸⁸ Yuan A., Su L., Yu S., Li C., Yu T., Sun J. Association between DRD2/ANKK1 TaqIA Polymorphism and Susceptibility with Tourette Syndrome: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015; (10).
- ⁸⁹ Nicolini H, Cruz C, Camarena B, et al. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol. Psychiatry.* 1996; (1):461–465.
- ⁹⁰ Inbar-Feigenberg M., Choufani S., Butcher D.T., Roifman M., Weksberg R. Basic concepts of epigenetics. *Fertil. Steril.* 2013; (99):607–615.
- ⁹¹ Rizzo R, Ragusa M, Barbagallo C, Sammito M, Gulisano M, Cali PV, Pappalardo C, Barchitta M, Granata M, Condorelli AG, Barbagallo D, Scalia M, Agodi A, Di Pietro C, Purrello M. Circulating miRNAs profiles in Tourette syndrome: molecular data and clinical implications. *Mol Brain.* 2015 Jul; (8):44.
- ⁹² Müller-Vahl K.R., Loeber G., Kotsiari A., Müller-Engling L., Frieling H. Gilles de la Tourette syndrome is associated with hypermethylation of the dopamine D2 receptor gene. *J. Psychiatr. Res.* 2017; (86):1–8.
- ⁹³ Swedo SE, Leonard HL, Garvey M. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 1998; (155): 264-271.
- ⁹⁴ Burd L, Severud R, Klug MG, Kerbeshian J. Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J Perinat Med.* 1999 ;(27):295–302.
- ⁹⁵ Mathews CA, Bimson B, Lowe TL, Herrera LD, Budman CL, Erenberg G, Naarden A, Bruun RD, Freimer NB, Reus VI. Association between maternal smoking and increased symptom severity in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry.* 2006; (163):1066–1073.
- ⁹⁶ Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT, Clubb M, Walkup JT, Stevenson J, Pauls DL. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990; (29):220–226.
- ⁹⁷ Swain J. E., Scahill L., Lombroso P. J., King R. A., Leckman J. F. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2007; (46): 947–968.
- ⁹⁸ Pauls, D.L. Abramovitch, A. Rauch, S.L. Geller, D.A. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci.* 2014; (15): 410-424.
- ⁹⁹ Brander, G. Pérez-Vigil, A. Larsson, H. Mataix-Cols, D. Systematic review of environmental risk factors for Obsessive-Compulsive Disorder: A proposed roadmap from association to causation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; (65): 36-62.
- ¹⁰⁰ Whittington C, Pennant M, Kendall T, Glazebrook C, Trayner P, Groom M, et al. Practitioner Review: treatments for Tourette syndrome in children and young people—a systematic review. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016; (57): 988–1004.

-
- ¹⁰¹ Rosa-Alcázar AI, et al. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev.* 2008; 28(8):1310–1325.
- ¹⁰² Palencia R. Tics en la infancia: Diagnóstico y tratamiento. *Bol. Pediatr.* 2000.
- ¹⁰³ Hollis C, Pennant M, Cuenca J, et al. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technol Assess.* 2016; 20(4):1.
- ¹⁰⁴ Quezada J, Coffman K.A. Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome. *CNS Drugs.* 2018; 32(1):33–45.
- ¹⁰⁵ Bloch MH, Storch EA. Evaluación y tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo refractario al tratamiento en niños. *J Am Acad Psiquiatría Adolesc Infantil.* 2015; 54 (4): 251–262.
- ¹⁰⁶ Anderson WS, Lenz FA. Surgery insight: Deep brain stimulation for movement disorders. *Nature clinical practice. Neurology* 2006; (2):310–320.
- ¹⁰⁷ Cavanna AE, Eddy CM, Mitchell R, Pall H, Mitchell I, Zrinzo L, et al. An approach to deep brain stimulation for severe treatment-refractory Tourette syndrome: the UK perspective. *Br J Neurosurg.* 2011; (25):38–44.
- ¹⁰⁸ Componentes de la técnica de la estimulación cerebral profunda. Imagen disponible en: [:https://www.medtronic.com/es-es/tu-salud/tratamientos-y-terapias/enfermedad-parkinson/acceder-tratamiento.html](https://www.medtronic.com/es-es/tu-salud/tratamientos-y-terapias/enfermedad-parkinson/acceder-tratamiento.html)
- ¹⁰⁹ Paz Pellat M.A. Estimulación cerebral profunda. [Internet]. 2019. Imagen disponible en: <https://www.ruizhealytimes.com/ciencia-y-tecnologia/estimulacion-cerebral-profunda-contra-las-adicciones>
- ¹¹⁰ Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet.* 1999; (353):724.
- ¹¹¹ Dehning S, Mehrkens J.H, Muller N, Botzel K. Therapy-refractory Tourette Syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus Deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2008; (23): 1300-1302.
- ¹¹² Neuner I, Podoll K, Lenartz D, Sturm V, Scheider F. Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. *Biol Psychiatry.* 2009; (65): e5-e6.
- ¹¹³ Piedad J.C, Rickards H.E, Cavanna A.E. What patients with Gilles de la tourette syndrome should be treated with deep brain stimulation and what is the best target? *Neurosurgery.* 2012; (71):173–192.
- ¹¹⁴ Maciunas R.J, Maddux B.N, Riley D.E et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic Deep brain stimulation in adults with Tourette's syndrome. *J Neurosurg.* 2007; (107): 1004-1014.
- ¹¹⁵ Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson, M.M. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; (79): 136-142.
- ¹¹⁶ Welter M.L, Mallet L, Houeto J.L et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette's syndrome. *Arch Neurolo.* 2008; (65): 952-957.
- ¹¹⁷ Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet.* 1999; (354): 1526.
- ¹¹⁸ Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet.* 1999; (354): 1526.
- ¹¹⁹ Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N. Engl. J. Med.* 2008; (359): 2121-2134.
- ¹²⁰ Greenberg B.D, Gabriels L.A, Malone D.A, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule / ventral striatum for obsessive compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry.* 2010; (15): 64-79.
- ¹²¹ De Koning P.P, Figeo M, Van Den Munckhof P, et al. Current status of Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatric Rep.* (13): 274-282.
- ¹²² Mallet L, Polosan M, Jaafari, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N. Engl. J. Med.* 2008; (35): 2121-2134.

-
- ¹²³ Huff W, Lenartz D, Schormann M, et al. Unilateral Deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: outcomes after one year. *Clin. Neurol: Neurosurg.* 2010; (112): 137-143.
- ¹²⁴ Edwards MJ, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008; (7):827–840.
- ¹²⁵ Edwards MJ, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008; (7):827–840.
- ¹²⁶ Steeves T, McKinlay B, Gorman D, Billingham L, Day L, Carroll A, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Can J Psychiatry* 2012; (57):144–151.
- ¹²⁷ Gilbert DL, Garvey MA, Bansal AS, Lipps T, Zhang J, Wassermann EM. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? *Clin Neurophysiol.* 2004; (115):1730–1739.
- ¹²⁸ Steeves T, McKinlay B, Gorman D, Billingham L, Day L, Carroll A, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Can J Psychiatry* 2012; (57):144–151.
- ¹²⁹ Kivity S, Katz U, Daniel N, Nussinovitch U, Papageorgiou N, Shoenfeld Y. Evidence for the use of intravenous immunoglobulins – a review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; (38):201–269.
- ¹³⁰ Bloch MH. Emerging treatment for Tourette’s disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2008; (10):323–330.
- ¹³¹ Muller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, Dehning S, Porta M, Robertson MM, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; (20):209–217.
- ¹³² Quezada J, Coffman K.A. Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome. *CNS Drugs.* 2018; 32(1):33–45.
- ¹³³ Macías García D. Other movement disorders: tics and Tourette syndrome, tremor, myoclonus and restless legs syndrome. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219300447>

11. ANEXOS

ANEXO 1. YALE GLOBAL TICS SEVERITY SCALE

El uso de Yale Global Tics Severity Scale (YGTSS), se realiza valorar la gravedad de los tics en pacientes con ST y otros trastornos. En ella se incluyen: el número, la frecuencia, la intensidad, la complejidad y la interferencia en la calidad de vida de los síntomas.

INVENTARIO DE TICS

1. Descripción de los tics motores (marcar los tics motores presentes durante la última semana)

a. Tics motores simples (movimientos rápidos, insignificantes):

- Parpadeo.
- Movimiento de los ojos.
- Movimientos de la nariz.
- Movimientos de la boca.
- Muecas faciales.
- Tirones/movimientos bruscos de la cabeza.
- Encogerse de hombros.
- Movimientos de los brazos.
- Movimientos de las manos.
- Apretar músculos abdominales (ponerlos en tensión).
- Movimientos de las piernas, los pies o los dedos de los pies.
- Otros.

b. Tics motores complejos (más lentos, con intención o propósito):

- Gestos o movimientos de los ojos.
- Movimientos de la boca.
- Expresiones o movimientos faciales.
- Gestos o movimientos de la cabeza.
- Gestos de los hombros.
- Gestos de los brazos o las manos.
- Tics al escribir.
- Posturas distónicas.
- Inclinarsse o girar. Rotar (dar vueltas).
- Movimientos de las piernas, los pies o los dedos de los pies.
- Comportamientos compulsivos relacionados con tics (tocar, dar golpecitos, asearse, igualar).
- Copraxis.
- Comportamiento autolesivo (describir).

-
- Paroxismos de tics (describir). Duración: __ segundos.
 - Comportamiento desinhibido (describir). No se incluye este apartado al valorar las escalas ordinales.
 - Otros.
 - Describir cualquier tendencia o patrón de secuencias de comportamientos de tics motores que se realizan conscientemente como planeados de antemano.

2. Descripción de los tics fónicos (marcar los tics fónicos presentes a lo largo de la última semana):

- a. Síntomas fónicos simples (sonidos rápidos o insignificantes):
- Sonidos, ruidos (círculo: tos, aclarar la voz, sorber por la nariz, gruñir, silbar, ruidos de animales o pájaros).
- b. Síntomas fónicos complejos (lenguaje, palabras, frases, comentarios):
- Sílabas (enumerar).
 - Palabras (enumerar).
 - Coprolalia (enumerar).
 - Ecolalia.
 - Paralalia.
 - Bloqueos.
 - Discursos atípicos.
 - Discursos desinhibidos.
 - Describir cualquier secuencia o patrón de comportamiento fónico que se realiza de manera organizada, deliberada.

ESCALA ORDINAL

Valorar los tics motores y fónicos por separado, a menos que se indique lo contrario

1. **Número:** Puntuación de tics motores y puntuación de tics fónicos:
- 0:** ninguno.
 - 1:** un tic simple.
 - 2:** múltiples tics discretos (2-5).
 - 3:** múltiples tics discretos (> 5).
 - 4:** múltiples tics discretos más por lo menos una secuencia organizada conscientemente de antemano de tics múltiples simultáneos o secuenciales donde resulta difícil distinguir tics discretos.
 - 5:** múltiples tics discretos más varias (> 2) secuencias organizadas conscientemente de antemano de tics múltiples simultáneos o secuenciales donde resulta difícil distinguir tics discretos.
2. **Frecuencia:** Puntuación de tics motores y puntuación de tics fónicos:

-
- 0:** ninguno. No hay evidencia de comportamientos específicos de tics.
- 1:** raramente. Los comportamientos específicos de tics se han manifestado durante la semana anterior. Estos comportamientos ocurren con poca frecuencia, a menudo no a diario. Si ocurren rachas de tics, son breves y poco comunes.
- 2:** ocasionalmente. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan normalmente a diario, pero hay largos intervalos sin tics durante el día. Pueden ocurrir rachas de tics de vez en cuando y no duran más de unos minutos cada vez.
- 3:** frecuentemente. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan a diario. No son extraños intervalos sin tics de hasta tres horas. Ocurren habitualmente rachas de tics, pero pueden limitarse a una sola situación.
- 4:** casi siempre. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan prácticamente en cada hora del día mientras se encuentra despierto y ocurren con regularidad períodos de comportamiento ininterrumpido de tics. Las rachas de tics son comunes y no limitadas a una sola situación.
- 5:** siempre. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan prácticamente todo el tiempo. Los intervalos sin tics son difíciles de identificar y no duran más de 5-10 minutos como máximo

3. **Intensidad:** Puntuación de tics motores y puntuación de tics fónicos:

- 0:** ausente.
- 1:** mínima intensidad. Los tics no son visibles ni se pueden oír (basado únicamente en la experiencia particular del paciente) o los tics son menos fuertes que las acciones voluntarias comparables y típicamente no se notan a causa de su intensidad.
- 2:** leve intensidad. Los tics no son más fuertes que las acciones o articulaciones de palabras voluntarias comparables y típicamente no se notan a causa de su intensidad. **3:** moderada intensidad. Los tics son más fuertes que las acciones voluntarias comparables, pero no salen del espectro de expresión normal para acciones o articulaciones de palabras voluntarias comparables. Pueden llamar la atención sobre el individuo por su carácter fuerte.
- 4:** marcada intensidad. Los tics son más fuertes que las acciones o articulaciones de palabras voluntarias comparables y típicamente tienen un carácter 'exagerado'. Estos tics a menudo llaman la atención sobre el individuo por su carácter fuerte y exagerado. **5:** grave intensidad. Los tics son extremadamente fuertes y exagerados en la expresión. Estos tics llaman la atención sobre el individuo y pueden producir riesgo de daños físicos (por accidentes o autoinfligidos) por su expresión fuerte.

4. **Complejidad:** Puntuación de tics motores y puntuación de tics fónicos:

- 0:** ninguna. Si existen, todos los tics son claramente de carácter simple (repentinos, breves, sin finalidad o propósito).
- 1:** casos dudosos. Algunos tics no son claramente sencillos.

2: leve. Algunos tics son claramente complejos (intencionados en apariencia) e imitan breves comportamientos automáticos, como el acicalamiento, sílabas o articulaciones de palabras breves y significativas, como un ‘uh’, ‘hola’, que se podrían camuflar fácilmente.

3: moderada. Algunos tics son más complejos (más intencionados y sostenidos en apariencia) y pueden ocurrir en rachas, realizados conscientemente, que serían difíciles de camuflar, pero que podrían racionalizarse o explicarse como comportamiento o habla normal (rascarse, dar golpecitos, decir ‘coletillas’ o cariño, breve ecolalia).

4: marcada. Algunos tics son muy complejos de carácter y tienden a ocurrir en rachas realizadas conscientemente y sostenidas, que serían difíciles de camuflar y no podrían fácilmente racionalizarse como comportamiento o habla normal, debido a su duración y/o carácter poco usual, inapropiado, raro u obsceno (una contorsión facial de larga duración, tocar los genitales, ecolalia, cosas atípicas del habla, rachas más largas de decir ‘¿qué quieres decir?’ repetidamente o decir ‘fu’ o ‘sh’).

5: grave. Algunos tics implican largas rachas de comportamiento o habla realizadas conscientemente que serían imposibles de camuflar o racionalizar con éxito como algo normal, debido a su duración y/o carácter extremadamente poco usual, inapropiado, raro u obsceno (largas demostraciones o articulaciones de palabras, que a menudo implican copropraxia, comportamiento autoabusivo o coprolalia).

5. **Interferencia:** Puntuación de tics motores y puntuación de tics fónicos:

0: ninguna.

1: mínima. Cuando existen tics, pero no interrumpen el curso del comportamiento o del habla.

2: leve. Cuando existen tics, y de vez en cuando interrumpen el curso del comportamiento o el habla.

3: moderada. Cuando existen tics, y frecuentemente interrumpen el curso del comportamiento o del habla.

4: Marcada. Cuando existen tics, frecuentemente interrumpen el curso del comportamiento o del habla y de vez en cuando rompen (interrumpen o trastornan) la acción o comunicación deseada.

5: Grave. Cuando existen tics, y frecuentemente rompen (interrumpen o trastornan) la acción o comunicación deseada.

6. **Discapacidad global: Total:**

0: ninguna.

10: mínima. Tics asociados o relacionados con dificultades sutiles de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio. Preocupación o disgusto infrecuente por los tics en cuanto al futuro. Incremento ligero y periódico en las tensiones familiares debido a los tics. Los amigos o

conocidos de vez en cuando pueden hacer comentarios o fijarse de manera desconcertante en los tics.

20: leve. Tics relacionados con problemas de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio.

30: moderada. Tics relacionados con algunos problemas evidentes de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio. Episodios de disforia y angustia. Alteraciones periódicas en la vida familiar. Burla frecuente por parte de los compañeros o vacío social episódico. Intromisión periódica en la actuación en el colegio debido a los tics.

40: marcada. Tics relacionados con grandes dificultades de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio.

50: grave. Tics relacionados con extremas dificultades de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio. Grave depresión con idea de suicidio. Trastorno en la familia (cambio de residencia). Trastorno de los lazos sociales. Una vida gravemente restringida debido al estigma y al vacío social. Expulsión del colegio.

PUNTUACIÓN

Datos de identificación. Fecha. Fuente de información. Sexo. Evaluador.

Tics motores:

- Número
- Frecuencia
- Intensidad
- Complejidad
- Interferencia
- Puntuación total de tics motores

Tics fónicos:

- Número
- Frecuencia
- Intensidad
- Complejidad
- Interferencia
- Puntuación total de tics fónicos

Discapacidad: Puntuación total (motor + fónico + deterioro):

ANEXO 2. FISIOPATOLOGÍA DEL SINDROME DE TOURETTE.

Tipo de estudio	Estructura a estudio	Características del estudio	Año de publicación	Resultados obtenidos
Neuroimagen	Caudado	Casos de gemelos	1995	Disminución tamaño del caudado.
Neuroimagen	Caudado	Cohorte de 150 casos	2003	Disminución tamaño del caudado en niños, y disminución general de los ganglios basales en adultos.
Neuroimagen	Caudado	Longitudinal	2005	Disminución tamaño del caudado mayor cuanto mayor severidad de los tics.
Neuroimagen	Putamen	Casos infantiles	2011	Aumento tamaño del putamen bilateral
Neuropatológicos	GPi, GPe, caudado	8 casos	2005	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del número de neuronas GABA-érgicasparvalbúmina. • Disminución número de neuronas en el GPe. • Disminución número de neuronas en el caudado.
Neuropatológicos	GPi, GPe, caudado, estriado	2 casos	2011	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del número de neuronas GABAérgicasparvalbúmina. • Disminución número de neuronas en el GPe. • Disminución número de neuronas en el caudado. • Disminución número de neuronas colinérgicas en el estriado.

Tabla 1. Estudios sobre ganglios basales

Tipo de estudio	Año de publicación	Observaciones
RM	2001	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento corteza prefrontal • Aumento corteza parieto-occipital dorsal • Disminución regiones de la corteza occipital
RM	2002	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento corteza frontal derecha • Disminución corteza frontal izquierda
RM	2008	Disminución corteza fronto-parietal sensorio-motora en relación a la gravedad de los tics.
RM	2011	Cambios volumétricos de las cortezas: frontal, prefrontal y fronto-parietal sensorio-motora.

Tabla 2. Observaciones de los estudios de resonancia magnética de la corteza.

ANEXO 3. GENÉTICA DEL SÍNDROME DE TOURETTE.

Gen	Cromosoma	Proteína	Función	Presencia
MRPL3		Proteína ribosómica mitocondrial L3		
DNAJC13		Proteína co-chaperona de choque térmico Dna J		
OFCC1		Proteína de la hendidura orofacial 1		
WWC1		Fosfoproteína dominio WW yC2		
CELSR3		Cadherina EGF LAG receptor tipo G		
NIPBL		Factor de carga de cahesina		
FN1		Fibronectina 1		
RICTOR	5p13.1	Compañero independiente del complejo MTOR	RICTOR y MTOR son componentes de un complejo proteico que integra señales derivadas de nutrientes y factores de crecimiento para regular el crecimiento celular	CETC

STRIP2	7q32.1	Proteína que interactúa con estriatina 2	Interacción con estriatina	CETC
NEK10	3p24.1	Proteín-quinasa relacionada con NIMA		CETC
TNRC6A	16p12.1	Proteína de repetición de trinucleótido que contiene el adaptador 6A	Está implicada en el silenciamiento de otras proteínas	CET
PNKD	2q35	Proteína que contiene el dominio metalo-beta-lactamasa	Se cree que este gen juega un papel en la regulación de la miofibrillogénesis. Las mutaciones en este gen se han asociado con el trastorno del movimiento discinesia paroxística no kinesigénica.	CETC

Tabla 3. Genes candidatos identificados mediante la técnica WEST

Gen	Cromosoma	Nombre completo	Variación genética	Año de estudio	Consecuencia	Relación con TOC
DRD4	11p15.5	Receptor de dopamina D4	VNTR	2002 2011	La mutación produce una sensibilidad menor del receptor a la dopamina y menor unión del receptor D4 al estriado → alteración de la vía dopaminérgica.	Mismos hallazgos en pacientes con TOC y tics en 1997
HDC	15q21.2	Histidina descarboxilasa	SNP	2010/2013	Alteración de la neurotransmisión de la histamina en el cerebro	
NRXN1	2p16.3	Neurexina 1	CNV	2013	Alteración de interacción entre neuronas.	
NTN4	12q22	Netrina 4	SNP	2014	Alteración de la proteína netrina, ubicada en el cuerpo estriado (CETC).	
IMMP2L	7q31	IMP2 membrana mitocondrial interna	SNP/ CNV	1996/2014	Alteración del direccionamiento de proteínas mitocondriales al mitocondrio.	Mutaciones también encontradas en TDAH
SLITRK1	13	SLIT y NTRK (familia 1)	SNP	2015	Alteración de proteína transmembrana del CETC.	Mutaciones en el mismo gen en TOC

DRD2	11p23.2	Receptor de dopamina D2	SNP	2015	Disminución de receptores D2.	Mismas mutaciones en pacientes con TOC-tics
AADAC		Arilacetamida desacetilada	CNV	2016		

Tabla 4. Variaciones genéticas involucradas en el ST