

112411
29/5

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



V. G. Aljau...

Síndrome de Gilles de la Tourette: Presentación de un Caso y Revisión de la Literatura

T E S I N A

Que para obtener el Diploma de

S I Q U I A T R A

R E S E N T A

Dr. José Alfonso Hernández Romo

M E X I C O, D. F. 1 9 8 2

V. G. Aljau...
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

J U S T I F I C A C I O N

El Síndrome de Gilles de la Tourette, se describió por vez primera en la literatura médica en 1825; a pesar de ello, durante más de cien años se mantuvo el concepto de que se trataba de una entidad de origen desconocido, para la cual no existía ningún tratamiento específico y cuya historia natural conducía inevitablemente hacia el deterioro.

No fue sino hasta mediados de este siglo, cuando gracias al advenimiento de los psicofármacos, fue posible iniciar las investigaciones acerca de la etiología de este trastorno. Asimismo, se empezó a trabajar en estudios de seguimiento a largo plazo, merced a lo cual conocemos hoy en día hechos más fidedignos sobre su historia natural.

No obstante, a pesar de los avances realizados en el campo de la investigación, seguimos enfrentándonos a un padecimiento de origen incierto, difícil de manejar y de controlar. En lo que al origen se refiere, existe una gran variedad de hipótesis; se han postulado factores genéticos, anomalías bioquímicas, alteraciones orgánicas, a nivel de ganglios basales, etc. Por otro lado, también se han identificado conflictos familiares, interpersonales o de comunicación, como factores predisponentes o desencadenantes de esta patología.

Ante tal situación, es de esperarse que los tratamientos también sean muy variados. Entre los muchos que se

han intentado, el farmacológico es el que mejores resultados ha obtenido, siendo el Haloperidol el tratamiento de elección en la actualidad. Sin embargo, aún con la administración de este fármaco, los resultados no son muy alentadores, como comentaremos posteriormente al revisar la literatura.

Examinando los estudios publicados al respecto, encontramos que la mayoría de ellos adolecen del mismo defecto: se pasa por alto que el enfermo es un ser humano, que está en constante interacción con su medio y con sus semejantes. Para poder comprender integralmente al paciente y su enfermedad, se requiere un enfoque mediante el cual, sea posible entender el significado de los síntomas y las repercusiones que ellos tienen en el funcionamiento diario del enfermo. De otra manera, el tratamiento farmacológico, por sí solo, está condenado a un éxito parcial.

En base a este criterio, presentamos el caso de un paciente con Síndrome de Gilles de la Tourette, quien además del tratamiento farmacológico convencional, recibió -- tratamiento con Terapia Familiar.

Es interesante señalar, que en la revisión de la literatura que se presenta posterior a la descripción del caso, no encontramos ninguna publicación que se refiera al manejo del Síndrome de la Tourette con Terapia Familiar y

Haloperidol, por lo que creemos que en investigaciones posteriores, sería conveniente evaluar la utilidad de este manejo, mediante estudios comparativos con otras formas de tratamiento.

Finalmente, queremos mencionar el hecho de que en nuestro país no se han publicado estudios sobre este padecimiento, por lo que consideramos interesante el realizar un trabajo al respecto.

PRESENTACION DEL CASO

Se trata de un paciente masculino, R.G.V., quien al ser visto inicialmente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, tenía 10 años y 6 meses de edad. Procede de un estrato socio cultural y económico medio, tiene escolaridad de 6º año de primaria. Originario y residente de México, D.F.

La madre de 38 años de edad, con escolaridad de primaria incompleta; se dedica a las labores del hogar. Sin antecedentes patológicos de interés.

El padre, de 42 años de edad, con escolaridad de secundaria, labora como agente de ventas. Acostumbra ingerir bebidas alcohólicas, con un patrón tipo excesivo habitual. Se refiere como antecedente de interés, el haber padecido durante la adolescencia tres motores de extremidades superiores, que cedieron en forma espontánea.

La madre sostuvo relaciones sexuales con el padre del paciente por espacio de un año; al enterarse ambos de que aquella se encontraba embarazada, decidieron de común acuerdo realizar un aborto, mediante un legrado que realizó un médico particular. Sin embargo el legrado no tuvo éxito, pues el embarazo siguió su curso y ante tal situación el padre del paciente abandonó a la señora, ya que no quiso contraer matrimonio.

El parto tuvo lugar en medio hospitalario, a las 40 semanas de gestación; el peso al nacer del paciente fue de 2.400 kg. y no se describen datos de hipoxia neonatal. El desarrollo psicomotor se describió como normal, con la --

excepción del control del esfínter vesical, ya que presentaba enuresis primaria.

Entre los antecedentes patológicos, se refieren episodios de faringoamigdalitis frecuentes, entre los 2 y los 4 años, tratados con antimicrobianos y sintomáticos.

Durante los primeros años de vida del paciente, la madre trabajó como secretaria, quedando el cuidado de aquel a cargo de la abuela materna. Cuando el niño tenía 6 años de edad, la madre contrajo matrimonio con un hombre 8 años menor que ella. Le explicó al paciente que dicho señor -- era su padre, pero que no lo había visto antes debido a -- que aquel viajaba frecuentemente. Aparentemente, el niño aceptó tal versión. De dicha unión, procrearon un hijo, -- de 4 años de edad en la actualidad.

PADECIMIENTO ACTUAL.

Se inició a la edad de 6 años, con un cuadro caracterizado por movimientos faciales estereotipados, tipo contracturas, en los que el paciente sacaba la lengua, agregándose paulatinamente contracturas de los miembros superiores. Este tipo de alteraciones ocurrían periódicamente y podían ser suprimidas durante el sueño o mientras el paciente se encontraba distraído, por ej., cuando se encontraba jugando.

Fue ante la persistencia e incremento de dichos síntomas, que el paciente recibió atención médica, prescri-

biéndosele penicilina benzatínica 1'200,000 u cada 2 meses, haloperidol 1 milígramo al día y carbamezepina 200 mgs. al día. Con dicho tratamiento, la sintomatología disminuyó al grado de casi desaparecer por varias semanas, por lo cual fue suspendido el tratamiento.

El paciente fue visto en el Hospital de Pediatría - del CMN el 25-Mayo-81, debido a la reaparición de los síntomas mencionados desde varias semanas previas.

Se nos refirió que además de los movimientos estereotipados de cara y extremidades superiores, se habían agregado al cuadro clínico otros síntomas: vocalizaciones involuntarias, en forma de gritos y palabras mal articuladas, - ante cuya aparición el paciente experimentaba exacerbación de los tics motores. Como consecuencia de tales manifestaciones, el paciente se mostraba ansioso y preocupado, ya - que los compañeros de su escuela frecuentemente lo tildaban de 'loco' (hecho que el paciente estaba empezando a sospechar). Su rendimiento escolar se fue deteriorando y sus relaciones interpersonales se limitaron al grado de no que rer salir a la calle por miedo a que se burlaran de él.

Fue en esas condiciones que fue llevado para su atención al Hosp. de Pediatría del CMN.

A su ingreso a dicha unidad, no se apreciaron anomalías al examen físico. Se pensó como primera posibilidad diagnóstica en una Corea de Sydenham, en base a los - -

antecedentes de faringoamigdalitis de repetición. Se solicitaron Biometría hemática completa, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular, antiestreptolisinas, exudado faríngeo, proteína C reactiva, EKG, EEG y radiografías de tórax, PA y Lateral. Inicialmente no se administraron medicamentos. Dos días después, se descartó la posibilidad diagnóstica mencionada, en base a la normalidad de todos los paraclínicos. Sólo el EEG reportó "alteraciones compatibles con Difunción Cerebral Mínima".

El interconsultante del servicio de Neurología, encontró ausencia de anomalías en la exploración de pares craneales, sistema motor y vestíbulo-cerebeloso. Sensibilidad y reflejos miotáticos, normales; funciones mentales superiores, normales.

Posteriormente, se solicitó interconsulta al servicio de Higiene Mental, donde tuvimos oportunidad de conocer el caso. Se trataba de un paciente masculino de talla media, complexión delgada, siendo su edad cronológica similar a la que representaba; se mostró cooperador al interrogatorio, relacionándose con lenguaje fluido, aunque interrumpido en varias ocasiones por vocalizaciones involuntarias, en forma de gritos. Se mostró coherente, sin alteraciones en el contenido del pensamiento; sus funciones intelectuales conservadas, impresionando su coeficiente intelectual como normal promedio. El estado de conciencia sin

alteraciones, juicio acorde con la realidad; no se detectaron alteraciones sensorio-perceptivas. En el talante, detectamos datos de ansiedad moderada.

Nos refirió que ignoraba el motivo de su padecimiento, notando que al hablar del mismo se exacerbaba su sintomatología, agregándose a las vocalizaciones, movimientos estereotipados de las extremidades superiores, como si quisiera tocarse la cara, sin un propósito determinado.

Al entrevistar a la madre, nos enteramos que las relaciones entre ella y su esposo, en general habían sido armónicas, sin embargo, mencionó que como consecuencia de la enfermedad de su hijo, se había producido cierto distanciamiento entre la pareja, ya que por una parte, el padre se mostraba distante y poco interesado en el niño, prefiriendo al hijo que ambos procrearon, con quien tenía una relación más estrecha. Por otro lado, la madre había desarrollado sobreprotección hacia el paciente, lo cual a su vez generaba conflictos con su cónyuge, quien no estaba de acuerdo con tales conductas.

El padre del paciente no estaba llevando a cabo su rol de padre con él, situación que inquietaba a la madre porque "temía que el niño llegara a darse cuenta que era hijo adoptivo".

Tomando en consideración esta problemática, se propuso llevar a cabo sesiones de Terapia Familiar, lo cual fue

aceptado por la pareja. Al mismo tiempo, se inició tratamiento con Haloperidol, a dosis crecientes, alcanzando 6 mgs. al día con lo cual se presentaron efectos colaterales (distonía de torsión), por lo que fue necesario disminuir la dosis a 4 mgs. al día. Con esta medida cedieron los síntomas extrapiramidales, sin necesidad de administrar medicamentos anticolinérgicos.

Después de tres sesiones con la familia, se detectó la siguiente problemática: tomando como base la Clasificación Triaxial de la Familia, propuesta por la Universidad de Hawai en 1979, [58] se encontraron alteraciones en los 3 Ejes:

1) "Disfunción del desarrollo Familiar"; esto es, disfunción en "la reconstrucción de la familia", evidenciado por las dificultades experimentadas por la pareja, al integrar al paciente en el nuevo sistema familiar.

2) "Disfunción en los Subsistemas Familiares"; existía una clara disfunción en la interrelación padre-hijo, que a su vez condicionaba alteraciones en la relación entre ambos cónyuges.

3) "Disfunción en el grupo Familiar", al tratarse de una familia con un "tema especial", ó sea, el "secreto" de que el paciente no era hijo biológico del padre.

Durante las sesiones subsiguientes, se trabajó con -

las áreas de psicopatología detectadas, siendo las más relevantes la Expresión de los Afectos, la Comunicación, el Rol de los padres, el Rol Idiosincrático del paciente, y - la sobreprotección que la madre tenía sobre el mismo.

Se consideró que un aspecto importante era el de hacerle saber la verdad al paciente sobre su verdadera condición de hijo adoptado (situación que por otro lado, tenemos la certeza que él ya conocía) ya que el secreto familiar se había guardado a costa de mucha angustia. Sobre este punto, al principio los padres se mostraron renuentes, - accediendo finalmente al convencerse que era algo necesario.

Una vez hecho lo anterior, y conforme avanzó la Terapia, fue evidente una disminución en el grado de ansiedad que experimentaba la familia, mejorando las relaciones interpersonales, particularmente entre el paciente y su padre, quien poco a poco accedió a adoptar el rol que le correspondía.

La sintomatología del paciente disminuyó gradualmente, hasta desaparecer seis meses después de iniciado el tratamiento. Esto le permitió al niño mejorar su funcionamiento dentro de la familia y en la escuela.

A un año de seguimiento, el paciente continúa asintomático, recibiendo en la actualidad 4 mgs. de Haloperidol al día.

REVISION DE LA LITERATURA.

El Síndrome de Tics Múltiples, fue descrito inicialmente por Itard, en 1825 (1) y más tarde por Gilles de la Tourette, en 1885 (2).

Es un trastorno relativamente raro, con una frecuencia de presentación de 0.1 a 05 por mil, caracterizado por movimientos súbitos, involuntarios, repetitivos y recurrentes; sonidos y palabras inarticuladas, en ocasiones obscenidades y coprolalia, así como fenómenos imitativos (ecolalia y ecopraxia). Los movimientos pueden ser suprimidos voluntariamente durante minutos a horas, y la intensidad, frecuencia y localización de los síntomas, varían a lo largo de las semanas y los meses.

Los Tics, son contracciones involuntarias, de grupos funcionalmente relacionados de músculos esqueléticos, en sus relaciones sinérgicas normales, así como ruidos y palabras involuntarias. Los tics típicamente involucran la cabeza y frecuentemente otras partes del cuerpo, tales como el torso, y extremidades superiores e inferiores.

Los tics vocales, incluyen varios sonidos, como chasquidos, gruñidos, ladridos, toces o palabras. La coprolalia, puede observarse en un porcentaje que varía de acuerdo a los autores, de un 17% (3) a un 60% (4).

Todos los síntomas, son exacerbados por el stress, desapareciendo por lo general durante el sueño y volviendo

se atenuados durante algunas actividades absorbentes. Aunque los tics pueden ser suprimidos voluntariamente, eventualmente reaparecen.

CARACTERISTICAS ASOCIADAS.

Pueden existir otros síntomas, tales como la ecoquinesia, o imitación de los movimientos de alguien que puede ser observado, palilalia (ecolalia); repetición de las últimas palabras o frases, coprolalia, pensamientos o dudas obsesivas e impulsos compulsivos de tocar cosas o realizar movimientos complicados, como sentarse en cuclillas, caminar en reversa o dar vueltas al caminar.

EDAD DE INICIO.

Puede aparecer tan tempranamente como a los dos años de edad y casi siempre antes de los trece años.

CURSO.

Se considera generalmente que es un trastorno que permanece a lo largo de la vida, aunque el curso varía de paciente a paciente.

Gilles de la Tourette sostenía que este padecimiento inevitablemente conduce a un deterioro mental. Sin embargo, estudios recientes indican que puede existir una mejoría en los síntomas, durante la adolescencia tardía, y que las remisiones "espontáneas", no son raras.

Con el advenimiento de métodos efectivos para el tra

tamiento y control de los síntomas, existe la evidencia de que el deterioro mental es la excepción, más que la regla en la evolución de tales casos. [6]

FRECUENCIA POR SEXOS.

El estudio clásico de Gilles de la Tourette, mencionaba que este trastorno no mostraba diferencia por sexos; por otro lado, en la actualidad se ha establecido que existe una preponderancia en el sexo masculino en relación al femenino, con un índice de 3:1.

COMPLICACIONES.

En raras casos, el suicidio puede ser una complicación, debido a la desesperación que produce la enfermedad sobre el funcionamiento social y ocupacional.

PATRON FAMILIAR.

Los tíos de varios tipos, son aparentemente más comunes entre miembros de una misma familia, que en la población general. En 1973, Sanders [8] fue el primero en reportar la aparición del síndrome de la Tourette en dos parientes cercanos de la misma familia. El caso descrito, afectó a un hombre y a su hijo. Sanders atribuyó este hecho a la identificación funcional, dando menor importancia a una predisposición constitucional, que afectara estructuras subcorticales.

Por otro lado, en 1972, Friel [9] describió otro ca-

so familiar de esta patología, en el cual estaban afectados dos hermanas y uno de los hijos de una de ellas. En 1978, Shapiro [10] (uno de los autores que más han estudiado este síndrome), reportó un estudio de 392 pacientes, en los cuales 15 (el 3.8%) tenían más de un miembro de la familia afectados con esta entidad.

FACTORES PREDISPONENTES.

No se han identificado factores predisponentes; el trastorno, no tiene relación con clase social o historia de otros padecimientos mentales en la familia o en el individuo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Los tics, deben ser diferenciados de otras alteraciones del movimiento:

- 1) Movimientos Coreiformes; que son movimientos como de baile, no repetitivos, al azar.
- 2) Movimientos Distónicos; son más lentos, son movimientos de torsión, entremezclados con estados prolongados de tensión muscular.
- 3) Movimientos Atetoides; son movimientos lentos, irregulares, de retorcimiento, siendo más frecuentes en los dedos de manos y pies.
4. - Movimientos Mioclónicos; son breves, semejantes a contracciones musculares, que pueden afectar a una parte o al músculo entero, pero no a grupos completos de músculos.

- 5) Movimientos de Hemibalismo; son intermitentes, burdos, como brincos, y son unilaterales, de las extremidades.
- 6) Espasmos; son estereotipados, más lentos y prolongados que los tics e involucran grupos de músculos.
- 7) Espasmo hemifacial; consiste en sacudidas irregulares - repetitivas y unilaterales de los músculos faciales.
- 8) Sinquinesia; movimiento de la esquina de la boca, cuando el sujeto intenta cerrar un ojo, y viceversa. (como se observa en la parálisis facial).
- 9) Disquinesia; tal como la Disquinesia tarla, que incluye movimientos orolingüofaciales, silenciosos, masticatorios, y movimientos coreoatetoides de las extremidades.
- 10) Movimiento estereotipado; se refiere a un manierismo voluntario, breve o prolongado, a menudo experimentando como placentero.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL SINDROME DE GILLES DE LA TOURETTE:

Deberá hacerse con los siguientes padecimientos:

- a) Intoxicación por anfetaminas.
- b) Accidente cerebrovascular.
- c) Síndrome de Lesch-Nyhan.
- d) Enfermedad de Wilson.
- e) Corea de Sydenham o de Huntington.
- f) Esclerosis Múltiple.
- g) Paresia General.
- h) Trastornos mentales orgánicos, que cursen con movimientos motores anormales.

Estas entidades son fácilmente distinguidas del Síndrome de la Tourette, debido a que tienen síntomas distintivos, signos, curso clínico y anomalías fisiológicas, que se pueden encontrar en exámenes de laboratorio; por otro lado, ninguno de los padecimientos anteriores señalados, tienen vocalizaciones similares a los gruñidos, chasquidos, ladridos, toces o palabras, del Síndrome de la Tourette.

CONCEPTOS ETIOLÓGICOS.

Los conceptos etiológicos acerca de los tics y del síndrome de Gilles de la Tourette, comparten una historia común a otras enfermedades de origen desconocido.

Las teorías etiológicas, incluyen desde posesión demoníaca en la Edad Media, antecedentes de neuropatía hereditaria, en el siglo XIX, y durante los últimos 75 años, se han postulado además conflictos inconscientes como factores precipitantes o desencadenantes.

Algunos autores han enfocado los conflictos familiares, interpersonales o de comunicación; asimismo existe una abundante literatura en lo que se refiere a factores genéticos y anomalías bioquímicas.

FACTORES GENÉTICOS.

En 1980, se publicó un estudio sobre el patrón familiar de este síndrome (11), en el cual se realizó una investigación en las familias de 75 pacientes afectados.

La frecuencia de tics y/o síndrome de la Tourette en los familiares, fue significativamente heterogénea, con un patrón familiar, sugiriendo este hecho que la enfermedad es transmitida con tics únicamente, como una manifestación leve y que esta diferencia en la severidad del trastorno, es un fenómeno de "umbral", relacionado con la transmisión. Se planteó además el hecho de que la diferente prevalen-

cia en los sexos es real, debido a que se encontró en familiares tanto de pacientes masculinos como femeninos y que a su vez, la diferencia de presentación está relacionada con la transmisión como un efecto de umbral, dado que las pacientes del sexo femenino, aunque en menor número que los masculinos, tenían una mayor proporción de familiares afectados.

Este estudio brinda evidencia de que la transmisión del síndrome de la Tourette puede ser explicado cualitativamente, por un modelo genético de transmisión.

Por otro lado, una revisión publicada en 1979 [12] sobre los factores genéticos de esta enfermedad, demostró que aproximadamente un 30% de los pacientes estudiados, tenían una historia familiar positiva de tics. El significado de este hecho, depende de varios factores, en particular, la prevalencia de historia positiva de tics en la población.

Otros estudios, han mencionado la posibilidad de un defecto enzimático (inestabilidad de una enzima específica) [13] e incluso se ha llegado a postular la existencia de un marcador cromosómico específico, lo cual brindaría la base cromosómica de transmisión de esta patología. [14].

Finalmente, existe el antecedente de otra investigación realizada en el departamento de Pediatría de la Universidad de Texas, en 1978 [15].

Se analizaron las familias de 39 niños afectados, en contrando otros 20 parientes con trastornos relacionados: en ocho familias, se encontraron 13 individuos con tics -- múltiples crónicos, usualmente motores, no vocales; doce familias diferentes, tenían 18 sujetos con síndrome de la Tourette además de los pacientes identificados al inicio del estudio.

En 6 de estas familias, hubo 6 individuos con tics - motores crónicos, formando así un puente con el primer grupo.

En todos los casos, se sugirió un tipo de herencia autosómico dominante. Se postuló que el síndrome de la Tourette y los tics motores crónicos, parecen representar condiciones que forman parte de un mismo trastorno, con diferentes grados de severidad y que en muchos casos, tiene una base hereditaria.

FACTORES ORGÁNICOS.

Las anomalías orgánicas, se encuentran en una proporción significativamente mayor entre los pacientes afectados del síndrome de la Tourette, que en la población general; se ha reportado un 47% de anomalías electroencefalográficas, comparado con un 5 a 15% esperado en la población; 68% con hallazgos de organicidad en exámenes psicológicos, comparado con 21% en los controles; 57% con signos neurológicos anormales, comparado con menos del 20% esperado en los niños; un 23% de los afectados son zurdos o ambidiestros, comparado con un 5 a 10% en la población.

Se ha reportado un 57.9% de disfunción cerebral mínima, comparado con un porcentaje esperado de 3 a 7%; un índice de 3:1 en la relación masculino a femenino, similar a la relación que existe en otras patologías orgánicas, como la distonía muscular deformante, autismo, y disfunción cerebral mínima. (16)

Existen por otro lado, publicaciones en las que es posible sospechar la evidencia de organicidad, como un factor importante. En 1979, se reportaron dos casos en los que se describe la coexistencia del síndrome de la Tourette con Anorexia Nervosa en uno de ellos u de Encefalitis en otro.

Esto ilustra la posibilidad de que un síndrome neuro-psiquiátrico pueda inducir otro durante su evolución, cuan

do está involucrado el mismo sitio anatómico y/o bioquímico en el cerebro. (17)

Asimismo, otro estudio, que abre la posibilidad de una base anatómica para este trastorno, menciona la aparición de un caso de Gilles de la Tourette posterior a la realización de una angiografía cerebral, implicándose la aparición de hipersensibilidad por denervación de las neuronas dopaminérgicas del estriado. (18)

TEORIAS BIOQUIMICAS.

Fue en 1961, cuando se publicó el primer estudio en el que se hablaba de "curación" de un caso de Gilles de la Tourette, mediante la administración de un nuevo fármaco - llamado R-1625. Este se había sintetizado en 1958, siendo una butirofenona halogenada e inicialmente se utilizó para el tratamiento de trastornos psicóticos, particularmente manía y esquizofrenia. Posteriormente, lo conocimos con el nombre de Haloperidol.

Una vez que se descubrió que su acción fundamental es la de bloquear los receptores post sinápticos de la Dopamina, era lógico pensar que si los pacientes con Gilles de la Tourette mejoraban con este fármaco, el origen bioquímico del padecimiento debía buscarse en el metabolismo alterado de la Dopamina.

A partir de entonces, se han hecho numerosas investigaciones que implican diferentes sistemas enzimáticos y bioquímicos. Los más relevantes, son los siguientes:

- a) Niveles aumentados de Dopamina (DA) o Norepinefrina (NE) - en las neuronas presinápticas.
- b) Supersensibilidad de estos neurotransmisores en las neuronas postsinápticas.
- c) Niveles disminuidos de Acetilcolina.
- d) Niveles disminuidos de Acido Gama Amino Butírico (GABA).
- e) Niveles disminuidos de Serotonina.

- f) Alteraciones de la enzima hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa.
- g) Alteraciones en la enzima guanina-fosforibosil-transferasa.

Dentro de los estudios mencionados, algunos se han encontrado hallazgos interesantes. En 1979, se reportó una investigación que se llevó a cabo para evaluar el metabolismo de las aminas biogénicas en este trastorno [19].

Se estudiaron nueve pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette, en la Universidad de Houston, Texas, a quienes se analizó el líquido cefalorraquídeo, para hacer determinaciones de los metabolitos de las aminas mencionadas; el método empleado fue el de un espectrómetro por cromatografía de gas.

Se determinaron niveles de ácido homovanílico (HVA), ácido 5-hidroxi-indol-acético, (5-HIAA) y 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG). Las muestras se tomaron antes y después de la ingestación de Probenecid.

Se encontró un metabolismo defectuoso de la DA, dado que los niveles de HVA, tanto basales, como después del Probenecid, estaban disminuidos. El metabolismo de la Serotonina, también se encontró defectuoso, en algunos pacientes con niveles bajos de su metabolismo, el 5-HIAA. Dichos resultados, sugirieron un trastorno subyacente del metabolismo de la dopamina y la serotonina.

Existen otros dos estudios que han replicado los hallazgos anteriores; por una parte, el efectuado en el Centro Médico de Nueva York, en 1979 [20] en el que se demostró una actividad serotoninérgica disminuida en pacientes con este síndrome; por otro lado, ya Shapiro, en 1974 [21] había reportado el papel que juegan las catecolaminas en el padecimiento, al utilizar antagonistas presinápticos de las catecolaminas (alfa-metil-paratirosina y tetrabenazina) que inhiben el almacenamiento de las catecolaminas en el cerebro y reportando mejoría en la sintomatología en el 50% de los pacientes.

En lo que se refiere a alteraciones enzimáticas, los resultados han sido contradictorios. El primer estudio realizado al respecto, se hizo en 1977 [22]; se revisaron 114 pacientes con síndrome de la Tourette, encontrando que el 43% de ellos presentaban automutilación. La automutilación es un síntoma primordial del síndrome de Lesch-Nyhan, que es un trastorno genético del metabolismo de las purinas. En él, existe una reducción (recesiva, ligada al sexo) en la actividad de la enzima hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa y un incremento de la enzima adenina-fosforibosil-transferasa. El interés en el metabolismo de las purinas, en el síndrome de la Tourette, se observó por la observación de un patrón similar de automutilación entre pacientes con dicho síndrome. Los autores habían observado que la actividad de las dos purinas-fosforibosil-trans-

ferasas en glóbulos rojos, así como el ácido úrico, eran normales. Sin embargo, la hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa de los glóbulos rojos, era menos estable que lo normal y se detectaron picos isoeléctricos anormales.

La automutilación y hallazgos bioquímicos, llevaron a un tratamiento exitoso en un paciente, a quien se administró 5-hidroxi-triptofano, el precursor de la serotonina, el cual ha sido demostrado que disminuye la automutilación en pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan.

Sin embargo, dos años después, en 1979, un nuevo estudio practicado en el Instituto de Salud Mental de Bethesda, [23] no tuvo éxito en replicar los hallazgos anteriores referidos.

Los niveles de las enzimas mencionadas, se encontraron dentro de límites normales, por lo que no es posible extraer conclusiones consistentes en este terreno.

Hemos considerado hasta aquí, diversos aspectos que tienen relevancia en la posible etiología del trastorno -- que nos ocupa. Existen además, otros puntos de interés en la sintomatología del síndrome de la Tourette, que hacen -- el cuadro todavía más complejo. Es decir, para poder investigar el origen de esta enfermedad, tenemos que tomar en -- consideración que el paciente afectado, no solamente es -- portador de trastornos del movimiento y vocalizaciones involuntarias; existe además una serie de alteraciones, de -- las cuales las más importantes, son las siguientes:

- Manifestaciones psicopatológicas, tales como la dificultad en el manejo de los impulsos agresivos;
- Trastornos del habla y del lenguaje: dificultad para encontrar las palabras adecuadas, lenguaje precipitado, -- ininteligible y ecolalia;
- Trastornos del aprendizaje;
- Trastornos de conducta, caracterizados por la inquietud, atención dispersa, dificultad para concentrarse, pobre -- control de impulsos, baja tolerancia a la frustración;
- Signos de disfunción neurológica leves, así como signos -- de encefalopatía no progresiva, en la evaluación neuropsicológica.

De esta manera, encontramos el hecho de que, ante -- tal variedad de signos y síntomas, necesitamos adoptar la -- idea de que existe un espectro de manifestaciones, que re-

quieren a su vez un enfoque holístico, para la evaluación y tratamiento.

Así, además de los trastornos del movimiento y vocalizaciones involuntarias, el paciente puede tener uno o más de los problemas arriba enunciados, que pueden inhibir su funcionamiento independiente en la vida, en mayor grado que los tics o las vocalizaciones por sí mismos.

HISTORIA DEL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE GILLES DE LA - TOURETTE.

Al inicio del siglo XX, los neurólogos empezaron a atribuir los trastornos de origen desconocido, a conflictos psicológicos. Esta tendencia, culminó en una psicologización de la medicina, si se nos permite la expresión. Se llegaron a desarrollar infinidad de métodos de psicoterapia, que variaban desde el manejo con enfoque psicoanalítico, hasta la terapia conductual, los cuales tuvieron un éxito muy limitado por sí solos.

Era inevitable que después del advenimiento de los psicofármacos en los años 50s, éstos se utilizaran en el tratamiento del síndrome de la Tourette. El Haloperidol, se usó por vez primera en 1961, [24] reportándose como un tratamiento más efectivo que los previamente utilizados. En una revisión de la literatura de 430 pacientes, que recibieron 568 tratamientos, el porcentaje de pacientes mejorados después de 6 meses, fue de 66% para 63 pacientes tratados con haloperidol y de 9% para los que recibieron únicamente tratamientos psicológicos.

Hacia 1975, se habían reportado 144 pacientes tratados con Haloperidol; de ellos, el 82.5% fueron tratados exitosamente, 8.3 tuvieron un éxito parcial y sólo el 8.3% no obtuvieron ningún beneficio.

QUIMIOTERAPIA DEL SINDROME DE LA TOURETTE.

A continuación, haremos una revisión de los diversos medicamentos utilizados como tratamiento de este trastorno. Algunos de ellos, han sido usados no por su efecto terapéutico conocido, sino para estudiar sus supuestos efectos -- clínicos a nivel de neurotransmisores.

ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS.

a) Butirofenonas y Difenílbutilpiperidinas:

La base teórica para el uso de Haloperidol, Pímozide y Penfluridol, está fundamentada en sus propiedades de bloquear los neurotransmisores. Los receptores catecolaminérgicos post sinápticos bloqueados por la Haloperidol, son predominantemente los de Dopamina y Norepinefrina, mientras que el Pímozide es un potente bloqueador de receptores de Dopamina, con muy pocos efectos en los receptores Noradrenérgicos y Serotoninérgicos; el Penfluridol se piensa que es un bloqueador más específico de Dopamina, sin efectos significativos en Norepinefrina y Serotonina.

HALOPERIDOL.

Un estudio de seguimiento realizado por A.K.Shapiro, publicado en 1978 (26) de los primeros 80 pacientes tratados en un período de ocho años y medio, brindó uno de los soportes para el tratamiento con haloperidol de este síndrome. El medicamento fue abandonado por cuatro pacientes, que tuvieron una remisión espontánea y por otros cuatro que --

experimentaron una disminución en la severidad de los tics. Otros siete dejaron el fármaco por diversas razones y hubo dos suicidios. Del resto de los pacientes que integraron el estudio, el 80% tuvieron una reducción de su sintomatología de un 80%, mientras que el grupo control que no recibió medicamentos la tuvo en un 24%. La severidad inicial de los tics no se correlacionó con la respuesta al tratamiento y el grado de mejoría aumentó con la duración de la terapia con haloperidol.

En los últimos 15 años, se han tratado, en la clínica del Dr. Shapiro, cerca de 600 pacientes con haloperidol, con aproximadamente el mismo grado de mejoría. Aunque no se han hecho estudios doble ciego de largo plazo, dicho autor concluye que el haloperidol es el fármaco de elección en el tratamiento de esta enfermedad.

En contraste con el esquema de tratamiento inicial, en la actualidad se usan dosis más bajas de haloperidol. Se inicia con dosis bajas incrementando gradualmente, 0.25 mgs cada 4-5 días, hasta llegar a un punto en que disminuya la sintomatología en un 70%. El tratamiento es empírico y la dosis varía con cada paciente. La dosis promedio es de 5 mgs con una variante de 2 a 10 mgs. Ocasionalmente hay pacientes que requieren mayor dosis. Este procedimiento es lento, pero de esta manera se disminuyen al máximo los efectos colaterales. Cuando se presentan lento-

mas extrapiramidales, se utilizan anticolinérgicos, del tipo del trihexifenidil, biperiden o benzotropina.

A medida que la dosis se incrementa, otros posibles efectos colaterales pueden incluir acatisia, xerostomía, - midriasis, pérdida de la acomodación para la visión cercana, constipación, aumento del apetito, incremento en el peso.

Algunas de las limitaciones para el uso de haloperidol son: alteraciones cognitivas, pérdida de la motivación, y sentimientos de depresión inducidas por el fármaco. El tiempo, los antiparkinsonianos y fármacos estimulantes, - pueden ayudar a reducir su severidad.

Ninguna de los pacientes tratados han desarrollado - disquinesia tardía, aunque se han reportado dos casos en los que presentaron síntomas de esta entidad después de la suspensión brusca del medicamento, después de haberlo tomado por más de un año.

Dado que los síntomas disquíneticos desaparecieron - antes de un mes, al disminuir la dosis de haloperidol a 6 mgs. al día, los síntomas fueron catalogados como un cuadro de supresión; más que una disquinesia tardía verdadera.

Existen algunos efectos poco comunes, que han sido - reportados con el tratamiento a base de haloperidol: uno de ellos, menciona la aparición de estado comatoso en dos adolescentes (27) quienes desarrollaron cuadros extrapira-

midales severos y reacciones hipotalámicas.

Otra publicación menciona la aparición de disforia - en 3 pacientes, [28] mencionando que los cambios bruscos - en el afecto no se correlacionaron con la presencia de -- akinesia u otros efectos extrapiramidales.

Tomando en consideración que los efectos colaterales, están íntimamente relacionados con los niveles plasmáticos del haloperidol, estudios recientes han utilizado un monitoreo de niveles plasmáticos; se ha concluido que los mejores efectos terapéuticos se obtienen con concentraciones - de 1-4 nanogramos/ml, y que niveles mayores de 6 ng/ml, se correlacionan con la aparición de síntomas adversos colate rales. [29].

PIMOZIDE.

Este medicamento se ha estudiado, comparándolo con el haloperidol; un estudio doble ciego encontró que ambos medicamentos suprimen la sintomatología de manera análoga, pero el pimozide produjo menos síntomas colaterales, parti cularmente sedación y ésta se reflejó en una mayor acepta ción tanto inmediata como a largo plazo, del pimozide. [30] El pimozide, es una buena posibilidad para los pacientes - con una respuesta inadecuada al haloperidol.

PENFLURIDOL.

Este fármaco es una difenilbutilpiperidina de larga - duración, con una duración de cinco a siete días. Holomboe,

en el Sexto Congreso Mundial de Psiquiatría, reportó el penfluridol como medicamento efectivo para el tratamiento de siete pacientes con este síndrome. Un paciente de 19 años de edad que desarrolló efectos colaterales importantes al haloperidol, recibió penfluridol a dosis inicial de 20 mgs y 40 mgs una semana después; los síntomas desaparecieron totalmente. El paciente permaneció asintomático un año después, recibiendo 20 mgs semanales.

Otros siete pacientes fueron tratados durante cinco meses en un estudio doble ciego con penfluridol y placebo; la dosis administrada variaba de 15 a 60 mgs a la semana (en promedio, 15-30 mgs a la semana); los efectos colaterales se correlacionaron con la dosis, e incluyeron somnolencia de leve a moderada y síntomas depresivos en algunos. La letargia y falta de iniciativa, que apareció en los primeros dos días de tratamiento, cedieron posteriormente con fármacos antiparkinsonianos. Sólo un paciente tuvo resultado pobre con el tratamiento; los seis restantes, mejoraron al menos en un 50%.

Se requieren estudios más prolongados con este medicamento, dado que se han descrito tumores pancreáticos y mamarios en ratas de dos años de edad, tratadas con dosis altas durante dos años.

FENOTIAZINAS.

CLOROPROMAZINA.

Se han reportado experiencias de éxito como de fracaso con este fármaco; es de particular interés la descripción hecha de un caso en el cual aparentemente el síndrome de Gilles de la Tourette apareció como complicación del tratamiento prolongado con cloropromazina [31]. Se trataba de una paciente con diagnóstico inicial de esquizofrenia, quien recibió durante 6 años cloropromazina, al cabo de los cuales desarrolló sintomatología que se catalogó como la característica de este síndrome. Para tal efecto, se descartó previamente la posibilidad de una disquinesia tardía. Lo interesante del reporte, es que induce a pensar que tal vez un posible factor etiológico -al menos en el caso descrito-, puede estar en relación con supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos [tal como sucede en el caso de la Disquinesia tardía].

MEZORIDAZINA.

Este medicamento ha tenido muy poco efecto en una serie de pacientes tratados por A.K.Shapiro. Otras drogas fenotiacínicas, como tioridazina, flufenazina y trifluoperazina, han resultado menos efectivas que el haloperidol, aunque no se han realizado estudios comparativos.

ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.-CLOZAPINA.

Se trata de una dibenzoazapina. Fue evaluado en un estudio doble ciego en siete pacientes durante un periodo-

de 7 semanas, con dosis de 8-10 mgs/kg/día; no se reportaron efectos terapéuticos significativos [32]. Dado que la Clozapina bloquea los receptores dopaminérgicos, estos resultados no sostienen la teoría de que el origen del síndrome de la Tourette se encuentra en alteraciones de este neurotransmisor. Se reportaron como efectos colaterales indeseables somnolencia, salivación y leucopenia. [Hay que recordar que este fármaco ha sido descontinuado por la Food and Drug Administration en E.U., precisamente por sus efectos tóxicos en médula ósea].

TETRABENAZINA.

Es un derivado de la benzoquinolizina. Altera el almacenamiento de catecolaminas selectivamente en el sistema nervioso central. Se han tratado catorce pacientes con dosis mayores de 300 mgs. al día; se encontró una mejoría inicial en 12 pacientes asociada a la sedación y akinesia, lo cual desapareció al cabo de dos meses. Sólo un paciente reportó mejoría estuvo relacionada con la sedación y akinesia y al desaparecer estos efectos, la sintomatología se exacerba.

ALFA-METIL-PARATIROSONA.

Inhibe la tirosina-hidroxilasa, enzima crucial en la síntesis de catecolaminas. Se ha usado en una serie de 6 pacientes, con dosis de 300 mgs/día; aunque tres pacientes mejoraron, en la orina de 4 pacientes apareció cristaluria.

Otros efectos colaterales fueron akinesia, acatisia, letar
gía y enuresis. Estos efectos adversos, limitaron la utili
dad del medicamento.

ALFAMETILDOPA.

Es un inhibidor competitivo de la DOPA decarboxilasa. Debería disminuir los niveles postsinápticos de dopamina, y posiblemente los tics. Sin embargo, Moldofsky, en un estudio doble ciego bien controlado, que presentó en el VI Congreso Mundial de Psiquiatría, reportó que a una dosis de -- 750-1500 mgs al día, contrariamente a lo esperado, los tics se exacerbaron.

DISULFIRAM.

Es un inhibidor de la enzima dopamina-beta hidroxilasa, que cataliza la conversión de dopamina a norepinefrina, Debería disminuir la concentración de noropinefrina y aumentar la acumulación de dopamina; cuatro pacientes recibieron 1.5 mgs. al día, sin encontrar ninguna mejoría. Al contrario, uno de ellos reportó exacerbación de los síntomas.

AGONISTAS DOPAMINERGICOS.

- DIHIDROXIFENILALANINA [L-DOPA].

Es un precursor de la dopamina y norepinefrina; al aumentar la concentración cerebral de dopamina, teóricamente-debería exacerbar los tics. El efecto de este fármaco, a dosis de más de 3 grs al día, es mixto; en ciertos pacientes-

no produce cambios en sus síntomas y en otros, produce cambios en sus síntomas y en otros, produce movimientos coreoatetóides y distónicos. Di Giacomo, en 1971 [33] reportó un caso de un paciente de 38 años, refractario al manejo con haloperidol y clorpromazina, en quien se utilizó L-Dopa a dosis de 6 grs al día, sin notar ninguna mejoría.

APOMORFINA.

Es un agonista dopaminérgico potente. Se ha utilizado en forma subcutánea a dosis de .5 a 1.5 mgs. con lo cual se ha obtenido una reducción sorprendente en los tics y movimientos anormales; se ha sugerido la posibilidad de un efecto inhibitorio en las neuronas dopaminérgicas presinápticas. [34]

PIRIBEDIL.

Es un estimulante putativo de los receptores dopaminérgicos; las dosis de 3 mgs. IV, inducen somnolencia y disminuyen los tics en algunos pacientes. Otros estudios bien controlados no han replicado estos hallazgos.

ESTIMULANTES.

Los estimulantes, como la dextroanfetamina, metilfenidato, clorfenteramina, pemolina y anfetamina, incrementan la actividad de la dopamina y noropinegrina; teóricamente, si la hipótesis es correcta, debería desencadenar la aparición del síndrome de la Tourette. La evidencia clínica es

sugestiva, aunque no concluyente.

Golden, en 1974 [35] fue el primero en describir un caso de Gilles de la Tourette que se presentó posterior a terapia con metilfenidato. Posteriormente, en 1976, [36] publicó en el J.A.M.A. un estudio realizado en 1520 casos de niños con disfunción cerebral quienes recibían metilfenidato; de ellos, 14 desarrollaron el síndrome de la -- Tourette (el 1.3%) y 6 más, que ya lo tenían, sufrieron -- exacerbación de sus síntomas.

Por otro lado, existen estudios realizados en más de 5,000 niños con disfunción cerebral [37], tratados con estimulantes, en los cuales ninguno desarrolló el síndrome.

La exacerbación de los síntomas por estimulantes, se describe en la literatura en siete casos y en una revisión retrospectiva en la cual 18 [53%] de 34 exposiciones a estimulantes en 25 pacientes, se asoció con un incremento - transitorio de los tics. Por otro lado, otro estudio que - revisó 45 niños con disfunción cerebral, con tics pre-exis-
tentes, los tics se exacerbaron sólo en seis (13%). Los - tics se incrementan, por supuesto, si el metilfenidato se - usa a dosis altas, que producen sobreestimulación; usado a dosis apropiadas, no se ha reportado dicha complicación. - Sería desafortunado el privar a los pacientes que requie--
ren tratamiento con estimulantes, para el manejo de hiper- actividad, distractibilidad y otros síntomas de la disfun-

ción cerebral, en donde dichos fármacos son tan útiles.

AGONISTAS SEROTONINERGICOS.

-L-5 HIDROXITRIPTOFANO [5-HTP].

Este fármaco, con la carbidopa, se ha reportado en sólo un paciente en quien cedió la sintomatología de tics. Un estudio posterior, hecho por Van Woert, no replicó dicho hallazgo.

L-TRIPTOFANO. [LTP]

Es un aminoácido precursor de la serotonina; no ha tenido efectos demostrables a dosis mayores de 10 mgs. al día durante dos semanas.

ANTAGONISTAS SEROTONINERGICOS.

METISERGIDE.

Es un antagonista de la serotonina. Produce una disminución de la sintomatología inicial, la cual no es duradera.

AGONISTAS COLINERGICOS.

FISOSTIGMINA.

Inhibe la acetilcolinesterasa; los resultados de su uso han sido contradictorios o no concluyentes; Stahl [38] ha reportado resultados favorables, no replicados por --- Shapiro, quien únicamente describe mejoría no duradera en 50% de los tratados.

DEANOL.

Fue utilizado inicialmente por Pinta, en 1977 (39) - en un sólo caso, sin éxito. Se cree que genera acetilcolina en el sistema nervioso central. Shapiro lo ha utilizado en 4 pacientes, a dosis de 2 gr/día, sin efecto en los -- tics .

COLINA.

Se ha utilizado a dosis hasta de 40 gramos al día, - mejorando en forma mínima los síntomas y si llegando a pre- sentar efectos colaterales que han hecho que se suspenda - su uso.

ANTAGONISTAS COLNERGICOS.BENZOTROPINA.

A dosis de 2 mgs. por vía subcutánea, ha producido - resultados no concluyentes, ya que algunos pacientes su- - fren exacerbación de los síntomas y sólo unos pocos mejo- ran.

ANTI DEPRESIVOS.

Existen reportes de que los antidepresivos en gene- ral, producen empeoramiento de los síntomas del síndrome - de la Tourette. Sin embargo, no se ha separado el efecto - de los inhibidores de la monoaminoxidasa [MAO] de los - tricíclicos; por tal motivo, los describimos por separado.

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS.

IMIPRAMINA.

Este fármaco tiene propiedades de bloquear la recaptación tanto de la norepinefrina como de la serotonina; se ha reportado que en dos pacientes, exacerbó los síntomas de tics (40). En un paciente, el haloperidol se suspendió por dos semanas, se inició con imipramina y los síntomas empeoraron; sin embargo, dado que los síntomas pueden remitir de 1-30 días después de suspender el haloperidol, el atribuir el empeoramiento a la imipramina, es prematuro. En el segundo paciente, se atribuyeron la aparición de -- acatisia y sedación, los cuales pueden haber sido secundarios al haloperidol y no a la imipramina. En contraste, existe otro reporte en el cual un paciente de 44 años experimentó desaparición total de los síntomas, con 75 mgs. al día de imipramina (41).

AMITRIPTILINA.

Tiene propiedades de bloqueador de la recaptación en forma predominante para la serotonina, se ha descrito sólo en un caso (40), en donde no puede concluirse si en efecto exacerbó la sintomatología ya que era un paciente deprimido quien además recibía haloperidol y no se describe que la amitriptilina por sí sola haya explicado el empeoramiento de la sintomatología.

CLORINIPRAMINA.

Este medicamento tiene propiedades semejantes al anterior, actuando predominantemente sobre la recaptación de la serotonina. En un estudio doble ciego, mejoró de un 80-90% los síntomas de tics; por otro lado, comparándolo con la desipramina [42], en otro estudio doble ciego, ninguno de estos medicamentos fue superior al placebo.

DESIPRAMINA.

Tiene propiedades de bloquear la recaptación de norepinefrina; como se menciona previamente, no tiene utilidad en el manejo de los tics [42].

INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA.

Varios inhibidores de la MAO, incrementando así los niveles de norepinefrina, dopamina y serotonina, han sido usados por diversos autores a dosis menores que las que producen efectos tóxicos, sin lograr ningún efecto en los tics, ni solos ni combinados con haloperidol.

CONCLUSION.

Los antidepresivos, ni mejoran ni empeoran los síntomas del síndrome de la Tourette, excepto en dosis que causen efectos tóxicos. Asimismo, son ineficaces para contrarrestar la sedación y/o la depresión inducidas por el haloperidol.

La efectividad clínica o efectos adversos del uso de antidepresivos tricíclicos o IMAO, no ha sido comprobado y no ofrecen evidencia para la hipótesis de que el síndrome de la tourette sea causado por desbalance de dopamina, -- norepinefrina o serotonina.

LITIO.

Existe un reporte publicado en Francia, [43] de un caso manejado con litio (después de tratamientos ineficaces con otros medicamentos), y en quien se documentó mejoría substancial por espacio de 8 años. Otro autor [44] describe mejoría en dos pacientes alcanzando niveles de 0.8 a 1.0 mEq/l, con un seguimiento de 3 meses y medio.

ANSIOLITICOS E HIPNOTICOS.

BARBITURICOS.

Son efectivos sólo a dosis que causen sedación y alteraciones del funcionamiento cognitivo.

BENZODIACEPINAS.

Las benzodiazepinas, tales como el diazepam, clonazepam, etc., son semejantes farmacológicamente a los barbitúricos y otros medicamentos sedantes, excepto por su grado de seguridad en cuanto a efectos tóxicos.

CLONAZEPAN.

Existe un estudio realizado en siete pacientes [45], en quienes las vocalizaciones cedieron en tres y los tics-

motorea en dos; sin embargo es un reporte preliminar que amerita replicaciones posteriores.

En forma similar, otras drogas ansiolíticas y sedantes tienen cierto grado de ineffectividad y limitaciones, tales como el meprobamato, hidrato de cloral, paraldehído, bromuros, metacualona, etc.

ANTICONVULSIVOS.

DIFENILHIDANTOINATO.

Se ha utilizado sólo, o en combinación con el haloperidol; en general, ningún estudio ha publicado resultados positivos en el tratamiento del síndrome de la Tourette.

CARBAMAZEPINA.

Un estudio publicado en Polonia, describe el haber utilizado Carbamazepina con éxito en cinco pacientes del sexo masculino, a dosis de 600-800 mgs. al día. (46) Asimismo se menciona el uso de este fármaco en once pacientes, llegando a administrar dosis hasta de 1000-1800 mgs. al día, sin mayor beneficio; por el contrario, los efectos colaterales obligaron a suspender el tratamiento. Entre dichos efectos adversos, los más relevantes fueron: náusea, vértigo, diplopía, ataxia, sedación, disartría e incoordinación.

Otros medicamentos, tales como la etosuximida, primidona y ácido valproico, no tienen beneficios terapéuticos.

FARMACOTERAPIA MISCELANEA.

BACLOFEN. Es un análogo del ácido Gama Amino Butírico; no se han reportado resultados favorables.

CORTICOSTEROIDES.

Al respecto, se han publicado varios ensayos, principalmente por el Dr. K.Kondo, quien ha reportado tratamientos exitosos con corticosteroides, aunque de acuerdo a la descripción de los casos manejados, queda la duda de si realmente los pacientes eran portadores del síndrome de la Tourette. (47,48).

Por otro lado, los efectos colaterales a largo plazo de los corticoides, limitan su uso crónico en este trastorno.

PSICOTOMIÉTICOS.DIETILAMIDA DEL ACIDO LISERGICO (LSD).

Sólo un paciente se ha reportado, en quien hubo disminución de las alteraciones de los movimientos, pero no de los tics vocales. (49). En forma similar, el tetrahidrocannabinol, ingrediente activo de la marihuana, puede disminuir, aumentar o no tener efecto sobre los síntomas.

PROPANOLOL.

Es un agente bloqueador beta-adrenérgico. Se ha utilizado en siete pacientes, cuyas dosis varían entre 100 y --

1000 mgs. diarios; sólo un paciente, que recibía 400 mgs. de propanolol al día, tuvo una mejoría de un 70-80% en su sintomatología. Otro paciente, experimentó reducción de la severidad de los tics con 250 mgs. al día, pero suspendió el tratamiento por presentar bradicardia. A pesar de estos efectos negativos, se sigue investigando sobre la posible utilidad del medicamento, en estudios mejor diseñados y bien controlados [50].

CLONIDINA.

Es un medicamento agonista alfa adrenérgico, cuya acción central se ha aprovechado para utilizarlo como fármaco antihipertensivo, ya que reduce el recambio cerebral de norepinefrina. Se ha reportado como clínicamente efectivo desde 1979, en que Cohen publicó el primer estudio al respecto [51]. Inicialmente se manejaron siete pacientes, quienes habían tenido malos resultados con haloperidol. Las dosis variaron entre 0.05 y 0.6 mgs. al día, encontrando mejoría en 6 de los 7 tratados.

Más recientemente, el mismo autor menciona haber tratado a 25 pacientes que no habían tolerado o no se había beneficiado con el tratamiento con haloperidol [52]. La mayoría de los 25 sujetos mostraron mejoría, respondiendo síntomas tales como conducta compulsiva, intolerancia a la frustración, trastornos del habla, problemas de atención y tics.

Se concluyó en dicho estudio que el sistema noradrenérgico puede estar involucrado en la génesis del trastorno,

ya sea en forma directa o indirecta; es uno de los fármacos que están recibiendo atención en estudios comparativos de haloperidol, clonidina y placebo, ya que pudiera ser un agente susceptible de utilizar cuando no se obtenga una respuesta adecuada con el haloperidol [53].

TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL SINDROME DE GILLES DE LA TOU- RETTE.

Existen al menos dos intentos de aliviar la sintomatología de este trastorno, mediante cirugía en el hipotálamo lateral o lobotomías (neurocirugía esterotáctica), publicados uno en Italia [54] y otro en Chile [55]. Desafortunadamente, aparte de la agresividad de tales procedimientos, no se ha garantizado su utilidad.

OTRAS TERAPIAS.

Se han ensayado otras terapias como Psicoterapia (en más de 400 pacientes), hipnosis, (en 160 pacientes) Terapia conductual, [56], megavitaminas (2n 30 pacientes) y dieta "Feingold" [57], (en 20 pacientes), sin un beneficio consistente en el trastorno. En lo que se refiere a la terapia conductual, únicamente se ha demostrado mejoría al reducir la frecuencia de tics y aumentar el grado de conductas apropiadas.

Por otro lado la llamada Dieta Feingold, propuesta por el Doctor del mismo apellido, consiste en eliminar de-

la dieta habitual colorantes sintéticos, preservadores -- antioxidantes y un grupo de alimentos que se supone que -- contienen un radical salicilato. Se ha utilizado básica-- mente en el manejo de nistagmus congénito con buenos resul-- tados postulando el autor que una variedad de trastornos-- neurológicos y neuromusculares, pueden ser inducidos por -- agentes químicos semejantes. Entre los trastornos menciona-- dos incluye, además del síndrome de la Tourette, el autismo, el nistagmus congénito, gran mal y pequeño mal, etc.

CONCLUSIONES

Los datos analizados en la siguiente revisión, llevan a las siguientes conclusiones:

1.- Una de las tareas más importantes, es la de identificar la neuropatología responsable del síndrome de Gilles de la Tourette. La sintomatología clínica, curso y respuesta al haloperidol y otras drogas, sugieren la posibilidad de que exista más de una etiología para este síndrome.

2.- La evidencia que sostiene a las teorías etiológicas neuroanatómicas, no es concluyente. Aunque la hipótesis etiológica más probable, es la de una disfunción de los ganglios basales, en forma experimental no se ha sus-tentado esta hipótesis.

3.- Los niveles de neurotransmisores, enzimas y sus productos metabólicos en líquidos cefaloraquídeo, sangre y orina, han sido reportados como normales, altos o bajos, lo cual trae mayor confusión, al no tenerse resultados con-sistentes.

4.- La evidencia resultante de la farmacodependencia, no sugiere anormalidades en la Norepinefrina, Serotonina o Acetilcolina. La evidencia clínica, particularmente la ob-tenida de la efectividad del haloperidol, sugiere anormal-idades del metabolismo de la Dopamina, ya sea de niveles pre-sinápticos, o de sensibilidad postsináptica.

5.- Por otro lado, sin embargo, un hecho que está en contra de la hipótesis de la Dopamina, es la ineffectividad de la Clozapina; este fármaco es un inhibidor o bloqueador postsináptico de la Dopamina. Tiene efectos extrapiramidales mínimos, a diferencia de lo que ocurre con el haloperidol y demás antipsicóticos. De ahí se infiere que probablemente la efectividad del haloperidol en el tratamiento del síndrome de la Tourette, puede estar relacionada con factores asociados a estos efectos colaterales, más bien que a un efecto directo sobre la Dopamina.

6.- Sería simplista el creer que estas drogas afectan únicamente a un sistema de neurotransmisores, sin tomar en cuenta efectos de retroalimentación compensatorios. Sería más adecuado pensar que el desbalance bioquímico -- subyacente, afecta en mayor o menor grado, las interrelaciones tan complejas que cada día se demuestra que existen entre los neurotransmisores, neuromoduladores, etc.

7.- A pesar del conocimiento tan limitado que tenemos del origen del trastorno que nos ocupa, es innegable que en la actualidad el fármaco de elección en el tratamiento del síndrome de la Tourette es el haloperidol.

8.- Otros antagonistas dopaminérgicos, tales como el pimozide y penfluridol, son drogas alternas que podrán emplearse en los casos con respuesta inadecuada al haloperidol.

9.- A pesar de que el impacto terapéutico del haloperidol como tratamiento de este síndrome, ha sido dramático, es de primordial importancia tomar en cuenta otros factores, en el manejo de estos casos; no olvidar que necesitamos entender qué significado tienen los síntomas para el paciente, así como la repercusión que éstos tienen en sus relaciones interpersonales.

10.- Se han postulado factores psicodinámicos de gran relevancia, para la comprensión de esta patología. Entre los más importantes, son las relaciones con las figuras de autoridad, el manejo de los impulsos agresivos, y conflictos entre fuerzas represivas y procesos instintivos.

11.- Es evidente, que de no haber tomado en cuenta lo anterior, el manejo del caso que presentamos hubiera sido parcial, al limitarnos únicamente al tratamiento farmacológico de los síntomas. Consideramos, en base a la revisión de la literatura, que hasta la fecha no se le ha dado la debida importancia a la Terapia Familiar, limitándose así el beneficio que pueden obtener los pacientes con este enfoque.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Itard JMG: Memoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion de la prehension et de la voix; Arch. Gen.Med., 8:385, 1825.
- 2.- Gilles de la Tourette G.: Etude sur une affection - - nerveuse caracterisee par de l'incoordination motrice, acompagnee d'echolalie et de coprolalie; Arch. Neurol. 9:19 a 42, 1885.
- 3.- Ruth D.Bruun et al; A Follow-up of 78 patients with - Gilles de la Tourette's Syndrome; Am.J. of Psych., - 133:8, ag. 1976.
- 4.- American Psychiatric Association, [1980], Diagnostical and Statistical Manuel of Mental Disorders, 3a. ed. - [DSM-III], Washington: American Psychiatric Association.
- 5.- Cohen DJ et al; Chronic, Multiple tics of Gilles de la Tourette Disease. Arch. Gen Psych., 35:245-250, 1978.
- 6.- Nee LE, Caine ED; Gilles de la Tourette Sundrome: clinical and family study of 50 cases; Ann Neurol., 7:41-49, 1980.
- 7.- American Psychiatric Association, [1980] [DSM-III], 3a. Ed.
- 8.- Sanders DG; Familial ocurrence of Gilles de la Tourette Syndrome: report of the syndrome occurring in a father - and a son; Arch. Gen. Psych., 28:326-328, 1973.

- 9.- Fixel PB: Familial incidence of Gilles de la Tourette's Disease: observations of etiology and treatment. Br.J. of Psych., 122:655-658, 1973.
- 10.- Shapiro AK: Gillers de la Tourette Syndrome. Br. J. of Psych., 122:659-664, 1973.
- 11.- Kidd K, Prusoff B; Familial Patterns of Gilles de la - Tourette Syndrome; Arch. Gen. Psych., 37[12], 1336-1339, 1980.
- 13.- Wassman ER, Eldridge R.; Gilles de la Tourette Syndrome, clinical and genetic studies on a Midwestern City; -- Neurology, 28[3], 304-307, 1978.
- 14.- Pagon RA, Shapiro G; A chromosomal basis for Gilles de la T. Syndrome; Birth Defects Orig. Artic. Ser., - - 14/6[375-376], 1978.
- 15.- Golden G.S.; Tics and Tourette's: A continuum of symptoms, Annals of Neurology, 4[2],145-148; 1978.
- 16.- Shapiro Arthur K, Shapiro Elaine; The Treatment and Etiology of Tics and Tourette Syndrome; Comprehensive psychiatry, 22[2] 1981.
- 17.- Varburg Tobias JA, Gilles de la T. Syndrome Interactions with other Neuropsychiatric Disorders; Acta Psychiatr - Scand, 59[1], 9-16, 1979.

- 18.- Bleeker HE; Gilles de la Tourette Syndrome with direct evidence of Organicity; *Psychiatr. Clin.* 11(3), 147-154, 1978.
- 19.- Butler I.J.; Koslow S.H.; Biogenic Amine Metabolism in Tourette Syndrome; *Annals of Neurology*, 6(1) 37-39, -- 1979.
- 20.- Crosley, C.J.: Decreased Serotonergic activity in Tourette Syndrome; *Annals of Neurology*, 5(6) 596-597, -- 1979.
- 21.- Sweet R.D., Shapiro A.K.: Presynaptic Catecholamine Antagonists as Treatment for Tourette Syndrome. Effects of alpha methyl para tyrosine and tetrabenazine; *Arch. Psych. Gen.*, 31(6), 857-861, 1974.
- 22.- Van Woert M.H., Purine Phosphoribosyl transferase in Gilles de la Tourette Syndrome; *New Engl. Journ.of.Med.*, 296(4), 210-212, 1977.
- 23.- Merril C.R., Caïne, E.D.; Hypo Xanthine Guanine Phospho Ribosil Transferase in Gilles de la Tourette Syndrome; *Neurology*, 29(1), 131-134, 1979.
- 24.- Seignonot JN: A case of tic of Gilles de la Tourette cured by R-1625; *Annals Medic. Psychologiques*, 119 -- [1961]; 578-579.

- 25.- Shapiro A.K.: The treatment and etiology of Tics and Tourette Syndrome; *Compr. Psych.*, 22(2), 1981.
- 26.- Shapiro A.K.: Gilles de la Tourette Syndrome; New York Raven, 1978.
- 27.- Geller B; Greydanus BE; Haloperidol induced comatose state with hyperthermia and rigidity in adolescence. - Two case reports with a literature review; *J. Clin. Psych.*, 40(2), 1979.
- 28.- Caine E.D.: Haloperidol induced dysphoria in patients with Tourette Syndrome; *Amer. Jour. of Psych.*, 136(9) 1216-1217, 1979.
- 29.- Morselli P.L.; Haloperidol Plasma Levels monitoring in pediatric patients; *Ther. Drug Monit.*; 1(1), 35-46, 1979.
- 30.- Ross M.S.; Moldofsky H.; Comparizon of Pimozide with Haloperidol in Gilles de la Tourette Syndrome; *Lancet* 1(8002) 103; 1977.
- 31.- Klawans H.L.; Falk D.R.; Gilles de la Tourette Syndrome after long-term chlorpromazine therapy; *Neurology*-28(10) 1064-1066, 1978.
- 32.- Caine E.D.; Polinsky R.J.; The trial use of clozapine for abnormal involuntary movement disorders; *Amer. J. of Psych.*; 133(3) 317-320, 1979.

- 33.- Di Giacomo Joseph N.; A case with G. de la Tourette - syndrome; recurrent refractoriness to haloperidol, -- and unsuccessful treatment with L-Dopa; Journ. of Nervous and mental disease, 152[2], 115-117, 1971.
- 34.- Feinberg M., Carroll B.J.; Effects of Dopamine agonists and antagonists in Tourette's disease; Arch. - Gen. Psych., 36:979-985, 1979.
- 35.- Golden GS.; Gilles de la Tourette syndrome following-methylphenidate administration; Dev.Med.Child.Neurol., 16:76-78, 1974.
- 36.- Denkla MB, Bemporad J.L.; Tics following methylphenidate administration; JAMA, 235 [13], 1349-1351, 1976.
- 37.- Golden GS. The effects of central nervous system -- stimulants on Tourette syndrome; Ann. Neurol., 2;69-70, 1977.
- 38.- Stahl SM; Physostigmine in Tourette syndrome evidence for cholinergic underactivity; Am. J. of Psych., - 138[2], 79-84, 1981.
- 39.- Pinta ER; Deanol in Gilles de la Tourette syndrome: a preliminary investigation; Dis, Nerv.syst.; 38[3], - 214-215, 1977.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 40.- Karlvage Fras I; The use of methylfenidate and *Emi-*
pramine in Gilles de la Tourette disease in children;
Am.J. of Psych., 134: 195-199, 1977.
- 41.- Messiha FS, Knopp W; A study of endogenous dopamine -
metabolism in Gilles de la Tourette's disease; *Dis. -*
nerv.Syst.; 37:470-473, 1976.
- 42.- Caine ED; Polinsky RJ; Trial of Chlorimipramine and -
Desipramine for Gilles de la Tourette syndrome; *Ann.-*
Neurol.; 5(3) 305-306, 1979.
- 43.- Barroche G.; Oudot P; Lithium efficacy in a Gilles de
la Tourette syndrome; *Ann. Med. Nancy. Est.* 18(1), -
99-102, 1979.
- 44.- Messiha FS; Erickson HM; Lithium carbonate in Gilles
de la Tourette's disease; *Res. Commun.Chem.Pathol. --*
Pharmacol.; 15:609-612, 1976.
- 45.- Gonce M; Barbeau A; Seven cases of Gilles de la Tou-
rette's syndrome; Partial relief with clozapan: A - -
pilot study; *Can J Neurol Sci*; 4;279-283, 1977.
- 46.- Zawadzki A.; Treatment of *Maladie des Tics* with Carba-
mazepine; *Pediatr. Pol.*, 47:1105-1109, 1972.

- 47.- Kondo K., Kabasawa T; Improvement in Gilles de la --- Tourette Syndrome after corticosteroid therapy; *Ann. - neurol.*, 4:387, 1979.
- 48.- Kondo K., Kabasawa T.; Improvement of Tourette syndro me with Corticosteroid therapy; *Ann.Neurol.*, 5[5] 495, 1979.
- 49.- Smith CG; Gilles de la Tourette Syndrome treated with LSD; *Tr. J.Med.Sci.*, 2:269-271, 1969.
- 50.- Eldridge R.; Sweet R; Gilles de la Tourette Syndrome; *Neurology*, 27:115-124, 1977.
- 51.- Cohen DJ; Young JG; Clonidine in Tourette's syndrome; *Lancet*, 2[8142]551-553, 1979.
- 52.- Cohen DJ, Detlor J. Clonidine ameliorates Gilles de - la Tourette syndrome; *Arch. Gen. Psych.*, 37[12] 1350-1357, 1980.
- 53.- Dysken MW; Berecz JM; Clonidine in Tourette syndrome; *Lancet*, 2[8200]926-927, 1980.
- 54.- De Divitiis E; D'Errico A; Stereotactic Surgery in - Gilles de la Tourette Syndrome; *Acta Neurochir Suppl*, [24], 1977.

- 55.- Poblete M; Mancini R; Stereotactic Neurosurgery in --
treatment of Gilles de la Tourette syndrome; Neuroci-
rurgia, 35(2) 1977.
- 56.- Doleys DM; Kuritz PS; A Behavioral treatment for the
Gilles de la Tourette syndrome; Psychol. Rep., 35(1) -
43048, 1974.
- 57.- Feingold BF; Dietary Management of Nystagmus; J. Neural
Transm, 45(2) 107-116, 1979.
- 58.- Wen-Shing-Tseng; Triaxial Family Classification; J. -
Child. Psych., 18, 22-43, 1979.