

T Alcaina-Pròsper*
S López-Penalba*
T Martínez-Rey**
MM Añó-Torres***
JR Gutiérrez-Casares **

Tratamiento con antipsicóticos atípicos del síndrome de Gilles de la Tourette

*Psiquiatra Infantil. Unitat de Salut Mental Infanto-Juvenil. Hospital Comarcal de Vinaròs. Castelló. Servei Valencià de Salut (SERVASA).
**Psiquiatra Infantil. Unidad de Psiquiatría Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud (SES).
***MIR2 Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Comarcal de Vinaròs. Castelló. Servei Valencià de Salut (SERVASA).

Treatment with atypical antipsychotics of Gilles de la Tourette syndrome

Correspondencia:
Tomás Alcaina Pròsper
Unitat de Salut Mental Infanto-Juvenil
Hospital Comarcal de Vinaròs
Avenida Gil d'Atrosill s/n
12500 - Vinaròs. Castellón de la Plana

RESUMEN

El tratamiento óptimo del síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) incluye intervenciones educativas, de apoyo, psicológicas y tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico, en especial con fármacos antipsicóticos, es la modalidad de tratamiento más efectiva para suprimir tics graves. El tratamiento actual con antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina) de niños y adolescentes con SGT parece ser tan efectivo como con los antipsicóticos clásicos, aunque con menos efectos secundarios. Trastornos comórbidos como trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y trastornos del aprendizaje, pueden ser fuente de mayor malestar y deterioro que los propios tics. El tratamiento farmacológico del TOC incluye inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como sertralina. **Objetivo:** La finalidad de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del SGT en niños y adolescentes. **Método:** Este estudio de casos incluía cuatro sujetos (todos varones) con una edad media de 11.00 ± 0.50 años. Todos los sujetos cumplían criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) para SGT. Tres niños presentaban también un TOC comórbido. **Resultados:** La respuesta clínica cuantificada según la escala Impresión Clínica Global (ICG) indi-

caba mejoría y disminución en la gravedad de los tics motores y fónicos. El efecto secundario más frecuente fue el aumento de peso. Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que los antipsicóticos atípicos parecen ser efectivos y seguros para reducir la frecuencia e intensidad de los tics motores y fónicos en niños y adolescentes con SGT.

PALABRAS CLAVE

Tourette, atípicos, antipsicóticos, niño, adolescente

ABSTRACT

The optimal treatment of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) involves educational and supportive interventions, psychological approaches and pharmacological treatment. Pharmacotherapy, especially with antipsychotic drugs, has been the most effective treatment modality in suppressing severe tics. Current treatment with atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine) of children and adolescents with GTS appears to be as effective as traditional antipsychotics, while having fewer side effects. Comorbid conditions as attention-deficit/hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder (OCD), and learning disorders, can be a source of more distress and impairment than the tics themselves. Drug treatment of OCD includes selective serotonin reuptake inhibitors

28 (SSRIs) as sertraline. **Objective:** The purpose of this study was to assess the efficacy and safety of atypical antipsychotics in the treatment of GTS in children and adolescents. **Method:** This case study included four subjects (all boys) with a mean age of 11.00 +/- 0.50 years. All subjects met International Classification of Diseases (ICD-10) criteria for GTS. Three children also had a comorbid OCD. **Results:** Clinical response, as measured by the Clinical Global Impression (CGI) scale showed improvement and reduction in the severity of motor and phonic tics. The most common side effect was weight gain. **Conclusions:** These findings suggest that atypical antipsychotics appear to be effective and safe in diminishing motor and phonic tics frequency and intensity in children and adolescents with GTS.

KEYWORDS

Tourette, atypical, antipsychotics, child, adolescent.

INTRODUCCIÓN

Los Trastornos Mentales y del Comportamiento de la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud incluyen el síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) dentro de los trastornos de tics²⁴.

El síndrome de Gilles de la Tourette se trata de una forma de trastornos de tics en el que se presentan o se han presentado tics motores múltiples y uno o más tics fonatorios, no siendo necesario sin embargo que se hayan presentado conjuntamente. El comienzo casi siempre es en la infancia o en la adolescencia. Son frecuentes antecedentes de tics motores antes de que se presenten los tics fonatorios. Los síntomas suelen empeorar durante la adolescencia y es habitual que la alteración persista en la edad adulta (Tabla 1). El trastorno de la Tourette es una condición clínica crónica con exacerbaciones y remisiones que puede originar un deterioro del desarrollo psicosocial y emocional, relaciones interpersonales y logros académicos.

El síndrome de Gilles de la Tourette es un síndrome neuropsiquiátrico que agrupa una constelación única de características clínicas, a saber: tics motores múltiples, tics fonatorios, compulsiones, y otros fenómenos conductuales como ecolalia y ecopraxia. La prevalencia del SGT es de 4-5 casos/10000 niños^{11,16,39}. El inicio de los tics motores suele acontecer hacia los 7 años, en tanto que los tics vocales aparecen en torno a los 11 años. El síndrome de Gilles de la Tourette presenta predominio en el sexo masculino¹⁰, en una proporción varón/mujer de 3/1, un

Tabla 1. Criterios diagnósticos CIE-10 para Síndrome de Gilles de la Tourette

Trastorno de tics múltiples motores fonatorios combinados (Síndrome de Gilles de la Tourette)

- A. Presencia de tics motores múltiples junto a uno o más tics fonatorios deben presentarse en algún momento de la evolución del trastorno pero no necesariamente juntos.
- B. Los tics deben presentarse muchas veces al día, casi todos los días durante más de 1 año, sin ningún período de remisión durante ese año superior a dos meses.
- C. Aparición antes de los 18 años de edad.

inicio precoz, y una evolución con una duración que puede perdurar toda la vida, y en cuya etiología puede estar implicada una vulnerabilidad neurológica heredada.

El síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno reconocible clínicamente con un patrón estable de expresión clínica en diferentes culturas¹. Aunque cada paciente presenta su propio grupo y patrón de síntomas, existe una extraordinaria similitud en cuanto a su fenomenología clínica y curso evolutivo, con remisiones relativas y recaídas en las que determinados síntomas desaparecen y son sustituidos por otros nuevos⁸.

Al igual que el trastorno obsesivo-compulsivo, con el que puede compartir una vía etiopatogénica común, se consideraba que el SGT era una condición clínica poco frecuente, aunque la conciencia y el reconocimiento acerca del carácter patológico de las manifestaciones conductuales por parte de los pacientes, sus padres, y profesores, se traduciría en un mayor número de consultas de evaluación diagnóstica por dicho trastorno.

Los trastornos comórbidos más frecuentes son el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y el trastorno obsesivo-compulsivo^{12,15,26,29}. El SGT puede asociarse a trastornos de conducta y trastornos del estado de ánimo^{15,25}. Es probable que a mayor gravedad de la intensidad de los tics, se produzca una mayor frecuencia de aparición de síntomas depresivos y agresivos en niños y adolescentes con SGT. Algunas de estas condiciones comórbidas pueden representar expresiones alternativas de una misma vulnerabilidad subyacente como el trastorno obsesivo-compulsivo, en tanto que otras como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad pueden estar relacionados íntimamente en función de mecanis-

mos fisiopatológicos comunes y por último otros podrían ser la consecuencia de tener un trastorno de curso crónico que socialmente es reprobable como los trastornos del humor o los trastornos de ansiedad.

En determinados casos clínicos en los que los tics motores complejos son de intensidad grave por la frecuencia, intensidad, y los rituales que parecen asociar, pueden producirse lesiones traumatológicas como complicaciones físicas²⁹.

Las intervenciones psicosociales son de capital importancia tanto en el sistema educativo como en el sistema familiar, con el objeto de disipar cualquier tipo de duda que clarifique la naturaleza no intencionada y no voluntaria de los tics motores y fonatorios además de las conductas asociadas que pueden aparecer a lo largo del curso del síndrome de Gilles de la Tourette en niños y adolescentes^{5,14}. Es fundamental la información y la educación sobre las características clínicas, etiopatogenia, trastornos comórbidos asociados, curso evolutivo e intervenciones efectivas sobre esta condición clínica de la familia y de los profesores. La información sobre la naturaleza del síndrome de Gilles de la Tourette a los profesores que en sus aulas tienen niños y adolescentes afectados de este trastorno es de un valor inestimable para el manejo y la contención de una posible exacerbación de la sintomatología ticsa y comórbida dentro del aula, en las situaciones lúdicas y en las relaciones interpersonales con compañeros y figuras adultas³¹⁻³³.

El tratamiento farmacológico, especialmente antipsicóticos, es la principal intervención en los trastornos de tics graves. Hasta hace unos años, los antipsicóticos clásicos como haloperidol y pimozide han sido los fármacos más utilizados para el tratamiento del SGT³⁵. El abandono del tratamiento farmacológico con los antipsicóticos típicos suele ser resultado de los efectos secundarios de la medicación (disonía aguda, síntomas parkinsonianos, sedación). Otros efectos secundarios especialmente preocupantes en pacientes en edad escolar son la torpeza intelectual, que puede interferir en el aprendizaje y el rendimiento académico, además de los posibles efectos secundarios temibles a largo plazo como el riesgo de discinesia tardía, puesto que el SGT es un trastorno de curso crónico que requiere de un tratamiento prolongado^{8,28}. Además, pimozide, puede presentar efectos secundarios cardiotoxicos como la ampliación del intervalo QT en el electrocardiograma²⁷.

Dada la frecuente comorbilidad de los tics con los trastornos o síntomas obsesivo-compulsivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se

han utilizado, solos o en combinación con antipsicóticos, en el tratamiento del trastorno de la Tourette. Existen datos de investigación que demuestran que ISRS, como clomipramina o sertralina, pueden ser de utilidad clínica¹⁷⁻¹⁹.

Se plantea la utilidad clínica de risperidona y olanzapina, antipsicóticos atípicos, en el tratamiento de niños y adolescentes afectados de síndrome de la Tourette.

MÉTODO

En este estudio nos proponemos 1) evaluar la eficacia clínica de risperidona y olanzapina, y 2) probar la seguridad de risperidona y olanzapina, en particular los efectos secundarios neurológicos y cardíacos.

La evaluación diagnóstica de los pacientes se ha realizado a través de la historia clínica y de la exploración de los pacientes, cumpliendo criterios diagnósticos CIE-10 para síndrome de Tourette y/o trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). El instrumento de evaluación aplicado ha sido la escala de Impresión Clínica Global (ICG).

Los sujetos (4 niños, dentro de un intervalo de edad de 9 a 14 años), fueron tratados con olanzapina o risperidona para los tics motores múltiples y tics vocales crónicos con o sin síntomas obsesivo-compulsivos. Todos los sujetos tenían menos de 18 años de edad.

Para ser incluido en la muestra, los niños tenían que presentar tics de una intensidad que oscilara entre moderada a grave. La edad de inicio del síndrome de la Tourette en estos sujetos fue de 6, 7, 7, y 9 años, respectivamente. La Tabla 2 muestra las características clínicas de los 4 niños con síndrome de la Tourette. Todos los sujetos presentaban un diagnóstico de síndrome de la Tourette (n=4), en cuanto a los trastornos comórbidos se incluye el TOC (n=3). Un sujeto no presentaba ningún diagnóstico asociado. Tres sujetos estaban recibiendo tratamiento concomitante con sertralina un inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS). Estos sujetos cumplían criterios diagnósticos para TOC.

Se realizaron electrocardiograma, electroencefalograma, resonancia magnética cerebral y estudios de laboratorio, con resultados dentro de la normalidad, excepto el aumento de niveles de prolactina.

RESULTADOS

Ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento farmacológico con olanzapina o risperidona debido a efectos indeseables. Ninguno de los pacientes precisó tomar agentes antiparkinsonianos.

Todos los pacientes presentaron mejoría clínica, redu-

Tabla 2. Características clínicas de 4 niños con Síndrome de Gilles de la Tourette.

Nº	Sexo	Edad de inicio (años)	Edad actual (años)	Diagnóstico (CIE-10)	Dosis de olanzapina y/o risperidona (mg/día)	Medicación concurrente (mg/día)	Efectos adverso
1	V	9	12	SGT	Olanzapina 30 mg/día	Ninguna	Aumento de peso Enuresis ocasional
2	V	7	9	SGT TOC	Olanzapina 10 mg/día	Sertralina 100 mg/día	Aumento de peso
3	V	7	11	SGT TOC	Risperidona 1.5 mg/día	Sertralina 50 mg/día	Aumento de peso
4	V	6	14	SGT TOC	Risperidona 7 mg/día	Sertralina 100 mg/día	Aumento de peso Enuresis ocasional

Nota: SGT (Síndrome de Gilles de la Tourette), TOC (Trastorno obsesivo-compulsivo), V (varón).

ciéndose la frecuencia e intensidad de los tics motores múltiples y fonatorios con olanzapina y risperidona. La dosis diaria de olanzapina variaba entre 10-30 mg/día, en tanto que para risperidona se encontraba dentro del rango de 1.5-7 mg/día. El efecto secundario más frecuente fue el aumento de peso.

Niños y adolescentes con síndrome de la Tourette presentan una buena respuesta a risperidona y olanzapina. No se registran cambios electrocardiográficos clínicamente significativos. Risperidona y olanzapina poseen menos efectos secundarios neurológicos que los antipsicóticos convencionales.

En cuanto a los problemas escolares, la mayoría de los pacientes de nuestra muestra presentan una inteligencia superior a la media, no obstante, algunos presentan dificultades de atención y otros problemas escolares. La mayoría no son alumnos con necesidades educativas especiales. Algunos pacientes afirman que la realización de sus tareas escolares se ve afectada en un grado de moderado a grave por la sintomatología comórbida asociada al SGT (dificultades de atención), y no sólo por las limitaciones impuestas por los síntomas inherentes al SGT (rituales compulsivos).

Respecto a las relaciones sociales y familiares, la mayoría de niños con SGT refieren que las relaciones sociales con pares estaban afectadas de modo negativo por el trastorno. Algunos pacientes han sido ridiculizados y objeto de burlas por los compañeros de clase.

Los profesores han tenido en ocasiones serias dificultades para afrontar un brote de tics en el aula. Aunque el SGT parece generar tensiones en las relaciones familiares, en nuestra muestra los pacientes consideran que las

relaciones con hermanos y padres no se ven afectadas por el trastorno en lo más mínimo.

CONCLUSIONES

Aunque el síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno con una prevalencia baja, es posible que algunos casos no sean diagnosticados^{1,10,11,16,39}. El SGT no tratado, es generalmente, una condición clínica crónica que dura toda la vida, con remisiones relativas y recaídas⁸. Dado su curso crónico y las posibles complicaciones que pueden aparecer, es por lo que es necesaria su identificación en la práctica clínica y un tratamiento adecuado. El síndrome de Gilles de la Tourette se asocia con dificultades en la autoestima, dinámica familiar, aceptación social y rendimiento académico que están directamente relacionadas con la presencia de tics motores y/o fónicos.

El tratamiento óptimo del síndrome de Gilles de la Tourette en niños y adolescentes integra intervenciones psicopedagógicas, apoyo psicológico, intervenciones psicosociales (tratamientos cognitivo-conductuales como la práctica masiva negativa, el manejo de contingencias, el entrenamiento en relajación, el autocontrol y fundamentalmente el tratamiento por inversión de hábitos; psicoterapia interpersonal, terapia familiar, y entrenamiento en habilidades sociales) y tratamiento psicofarmacológico^{2,3,20,22}. Las diferentes modalidades de psicoterapia referidas se dirigen al tratamiento de las alteraciones emocionales y las dificultades sociales y en las relaciones con pares que con frecuencia aparecen asociadas a este síndrome^{21,34,38}.

El tratamiento farmacológico ha demostrado ser la intervención terapéutica más efectiva para el SGT en

aquellos casos clínicos de intensidad moderada a grave, si bien aquellos niños y adolescentes en los que el síndrome se manifiesta con una intensidad leve puede que no requieran de un tratamiento farmacológico continuado¹³.

Las indicaciones de tratamiento farmacológico en el síndrome de Gilles de la Tourette dependen de la existencia de los siguientes factores: la intensidad y la frecuencia de los tics motores o fónicos presentes, el malestar significativo acompañante, presencia de disminución de la autoestima, existencia de un deterioro en las relaciones interpersonales, alteraciones en el desarrollo psicosocial, y un mal funcionamiento académico o laboral. Además, los trastornos comórbidos que con frecuencia se asocian al síndrome de Gilles de la Tourette (trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del aprendizaje) pueden ser incluso una fuente de mayor malestar y deterioro que los propios tics motores o fónicos³³.

El objetivo del tratamiento farmacológico en el síndrome de Gilles de la Tourette es la disminución de los tics motores o fonatorios hasta un nivel tolerable minimizando a su vez la presentación de posibles efectos secundarios. Es deseable la consecución de una supresión máxima de los tics motores y fonatorios en entornos como la escuela, el instituto, en las relaciones sociales con desconocidos y en las situaciones sociales en general, siendo más permisivos y tolerantes en cuanto a la intensidad y frecuencia de los tics en el hogar. A pesar de que los niños y adolescentes estén tomando un tratamiento farmacológico para los tics, a menudo los tics continúan presentándose con exacerbaciones y remisiones si bien en un nivel más bajo con el tratamiento farmacológico. El intento de suprimir los tics por completo es por regla general infructuoso. A medida que se pautan nuevos aumentos en las dosis de la medicación aparecen nuevos tics pudiendo producirse solamente más efectos secundarios, gran parte de los cuales parecen ser dosis-dependientes. Dado que el curso de los tics en el síndrome de Gilles de la Tourette se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, la evaluación de los niños y adolescentes afectados debe realizarse periódicamente con la finalidad de tomar la decisión de si es necesario continuar con un tratamiento de mantenimiento o plantearse la posibilidad de suprimir gradualmente la medicación a una dosis mínima que controle la sintomatología. En aquellos casos clínicos individualizados en que los tics permanecen bajo control durante varios meses, una decisión coherente es proceder a una disminución progresiva de la dosis del tratamiento farmacológico a largo de un

período de tiempo prolongado en tanto que se efectúa un seguimiento por sí se produjese una exacerbación de la sintomatología. El tratamiento farmacológico se reanuda si se había suspendido por completo o la dosis se aumenta si la sintomatología ticsa vuelve a presentarse en un nivel significativo.

De los diferentes antipsicóticos convencionales que se han utilizado para el tratamiento farmacológico de esta condición clínica, solamente haloperidol y pimozide han demostrado eficacia clínica en el tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo³⁵. No obstante, otros antipsicóticos podrían ser asimismo efectivos. Los niños y adolescentes con síndrome de Gilles de la Tourette refieren un mayor número de efectos secundarios con dosis bajas de antipsicóticos convencionales que los niños y adolescentes tratados con dosis altas de antipsicóticos clásicos por otras patologías como trastornos psicóticos. La mayoría de niños y adolescentes con síndrome de Gilles de la Tourette tratados con antipsicóticos clásicos presenta uno o más efectos secundarios, y en un porcentaje significativo de este grupo de población se produce un abandono del tratamiento farmacológico si no se realiza un tratamiento y control de los efectos secundarios. Las principales limitaciones de la utilización de los antipsicóticos convencionales en niños y adolescentes es la posible aparición de los siempre temidos efectos secundarios, entre los que se incluyen distonías agudas, acinesia, acatisia, alteraciones cognitivas, ansiedad de separación, síntomas depresivos, disforia y aumento de peso⁸. Las alteraciones en los registros electrocardiográficos se han objetivado especialmente en niños y adolescentes tratados con pimozide (prolongación del intervalo QT, bradicardia)²⁸. Entre los efectos secundarios endocrinológicos pueden presentarse galactorrea, alteraciones menstruales, ginecomastia, disminución de la libido e hiperglucemia, todos esos efectos secundarios se correlacionan con la dosis de antipsicótico convencional y la elevación de los niveles de prolactina. Uno de los efectos secundarios más preocupantes en este grupo de población es la posible aparición de discinesias tardías que pueden presentarse en niños y adolescentes con síndrome de Gilles de la Tourette que precisen de un tratamiento a largo plazo con antipsicóticos clásicos²⁷.

Se calcula que entorno a un 30% de niños y adolescentes afectados de síndrome de Gilles de la Tourette son resistentes a antipsicóticos convencionales y por lo tanto no presentan una respuesta favorable a la administración de esta clase de antipsicóticos.

32

En cuanto al tratamiento farmacológico de los trastornos asociados como el trastorno obsesivo-compulsivo, en el arsenal terapéutico disponemos actualmente de diversos agentes antidepressivos con propiedades antiobsesivas para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo como clomipramina, sertralina, paroxetina y fluoxetina. Estudios controlados han demostrado los efectos antiobsesivos de clomipramina en niños y adolescentes^{19,18}. Estudios recientes también han hallado que sertralina es efectivo en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo en este grupo de población¹⁷. Sertralina ha demostrado también eficacia clínica en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes afectados de síndrome de Gilles de la Tourette.

Risperidona y olanzapina pueden ser agentes terapéuticos más seguros tanto a corto como a largo plazo en el tratamiento farmacológico del SGT, además de estar provistos de utilidad clínica para el control de los tics graves^{4,6,7,23,37}. Ambos fármacos no alteran las funciones cognitivas, hecho fundamental a tener en cuenta en el tratamiento de población en edad escolar.

Con risperidona y olanzapina los pacientes responden favorablemente con una disminución de la frecuencia e intensidad de los tics. Una alianza terapéutica y una educación para la salud tanto de los pacientes como de sus padres son los elementos claves para la adherencia a un

tratamiento de mantenimiento a largo plazo como en el SGT.

El tratamiento de los síntomas obsesivo-compulsivos asociados no suele ser problemático dado que la mayoría de niños y adolescentes responden a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como clomipramina, fluoxetina, sertralina y fluvoxamina o a la combinación de uno de estos agentes anti-obsesivos y un antipsicótico³⁶. Por lo tanto, cuando existe un TOC comórbido al síndrome de la Tourette, puede ser tratado en combinación con agentes antiobsesivos como los ISRS.

Risperidona y olanzapina han demostrado su eficacia clínica en el síndrome de la Tourette. No se han observado alteraciones electrocardiográficas clínicamente significativas. Efectos secundarios endocrinos, entre los que se incluyen aumento de peso, están relacionados con la elevación de los niveles de prolactina. En resumen, risperidona y olanzapina son eficaces para disminuir tics en el síndrome de la Tourette. En general, ambos agentes son bien tolerados mientras se mantiene la mejoría clínica.

Finalmente, los resultados de esta muestra indican que tanto olanzapina como risperidona, antagonistas de dopamina-serotonina, son un tratamiento farmacológico alternativo en el síndrome de la Tourette, que por su eficacia clínica y la ausencia de efectos secundarios potencialmente graves pueden llegar a ser considerados fármacos de primera elección en este tipo de patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apter A, Pauls DL, Bleich A, Zohar A, Kron S, Ratzoni G, Dycian A, Kotler M, Weitzman A, Gadot N, Cohen DJ. An epidemiological study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:734-738.
2. Azrin NH, Peterson AL. Habit reversal for the treatment of Tourette syndrome. *Behaviour Research and Therapy* 1988; 11:347-355.
3. Azrin NH, Peterson AL. Treatment of Tourette syndrome by habit reversal: a waiting-list control group comparison. *Behaviour Therapy* 1990; 21:305-318.
4. Bengi Semerci Z. Olanzapine in Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:140.
5. Bronheim S. An educator's guide to Tourette syndrome. *Journal of Learning Disabilities* 1991; 24:17-22.
6. Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, et al. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry* 2001; 50:912-924.
7. Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:29-31.
8. Bruun RD. Subtle and under recognized side effects of neuroleptic treatment in children with Tourette's disorder. *American Journal of Psychiatry* 1988; 145:621-624.
9. Bruun RD. The natural history of Tourette's syndrome. En: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF, editors. *Tourette's syndrome and tic disorders: clinical understanding and treatment*. New York: Wiley; 1988. págs. 21-39.
10. Burd L, Kerbeshian L, Wikenheiser M, Fisher W. A prevalence study of Gilles de la Tourette syndrome in North Dakota school-age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1986; 25:552-553.
11. Caine ED, McBride MC, Chiverton P, Bamford KA, Rediess S, Shiao S. Tourette syndrome in Monroe County school children. *Neurology* 1988; 38: 472-475.
12. Carter AS, Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. A prospective longitudinal

- study of Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1994 ; 33 :377-385.
13. Chappell PB, Leckman JF, Riddle MA. The pharmacologic treatment of tic disorders. En: Lewis M, Riddle M, editors. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America. Pediatric psychopharmacology*. Philadelphia: Saunders; 1995. pp:197-215.
 14. Cohen DJ, Ort SI, Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT. Family functioning and Tourette's syndrome. En: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF, editors. *Tourette's syndrome and tic disorders*. New York: Wiley; 1988.
 15. Comings DE, Comings BG. A controlled study of Tourette syndrome. I. Attention-deficit disorder, learning disorders and related school problems. II. Conduct. *American Journal of Human Genetics* 1987; 41:701-760.
 16. Comings DE, Himes JA, Comings BG. An epidemiological study of Tourette's syndrome in a single school district. *Journal Clinical Psychiatry* 1990; 51:463-469.
 17. Cook EH, Charak DA, Trapani C, Zelko FAJ, Arida J, Kieffer JE, Jasselskis CA, Leventhal BL. Sertraline treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Preliminary findings. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Meeting* 1994; Abstracts 10(no. NR-71),57.
 18. de Veugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, Cantwell D, Fontaine R, Greist JH, reichler R, Katz R, Landau P. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder: A multi-center trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1992; 31:45-49.
 19. Flament MF, Rapoport JL, berg CJ, Sceery W, Kitts C, Mellstrom B, Linnola M. Clomipramine treatment of childhood obsessive compulsive disorder: A double-blind controlled study. *Archives of general Psychiatry* 1985; 42:977-983.
 20. Hagin RA, Beecher R, pagano G, Kreeger H. Effects of Tourette syndrome on learning. *Advances in Neurology* 1982;35:323-328.
 21. Jagger J, Prusoff B, Cohen DJ, Kidd KK, Carbonari CM, John K. The epidemiology of Tourette's syndrome: A pilot study. *Schizophrenia Bulletin* 1982, 8:267-277.
 22. Lerer RJ. Motor tics, Tourette syndrome and learning disabilities. *Journal of Learning Disabilities* 1987; 20:266-267.
 23. Lombroso PJ, Scahill I, King RA, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1995;34:1147-1152.
 24. Organización Mundial de la Salud. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación. Madrid: Meditor; 1994.
 25. Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. Evidence against a relationship between Tourette's syndrome and anxiety, depression, panic and phobic disorders. *British Journal of Psychiatry* 1994; 164:215-221.
 26. Rapoport JL, Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: Issues in management. *Journal of Clinical Psychiatry* 1993; 54:27-29.
 27. Regeur L, Pakkenberg B, Fog R, Pakkenberg H. Clinical features and long-term treatment with pimozide in 65 patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1986; 49:791-795.
 28. Riddle MA, Hardin MT, Towbin KE, Leckman JF, Cohen DJ. Tardive dyskinesia following haloperidol treatment for Tourette's syndrome. *Archives of general Psychiatry* 1987; 44:98-99.
 29. Robertson MM, Yakeley JW. Obsessive-compulsive disorder and self-injurious behavior. En: Kurlan R, editor. *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioural disorders*. New York: Marcel Dekker; 1993. pp:45-87.
 30. Scahill L, Lynch KA, Ort SI. Tourette syndrome: Update and review. *Journal of School Nursing* 1995;11:24-32.
 31. Scahill L, Ort SI, Hardin MT. Tourette's syndrome. Part I: Definition and diagnosis. *Archives of Psychiatry Nursing* 1993; 7:203-208.
 32. Scahill L, Ort SI, Hardin MT. Tourette's syndrome. Part II: Contemporary approaches to assessment and treatment. *Archives of Psychiatry Nursing* 1993; 7: 209-216.
 33. Scahill L. Contemporary approaches to pharmacotherapy in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Journal of child and Adolescent psychiatric Nursing* 1996; 9: 27-43.
 34. Shady GA, Fulton WA, Champion LM. Tourette syndrome and educational problems in Canada. *Neuroscience and Biobehavioral reviews* 1988;12:263-265.
 35. Shapiro ES, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, Phillips RA. Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46:722-730.
 36. Stein DJ, Bouwer C, Hawkrigde S, Emsley RA. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:119-122.
 37. Stephens RJ, Bassel C, Sandor P. Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14:255-266.
 38. Stokes A, Bawden HN, Camfield PR, Backman JE, Dooley MB. Peer problems in Tourette's disorder. *Pediatrics* 1991, 87:936-942.
 39. Zahner GEP, Clubb MM, Leckman JF, Pauls DL. The epidemiology of Tourette's syndrome. En: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF (eds). *Tourette's Syndrome and Tic Disorders*. New York: Wiley; 1988. págs. 79.