ENDOFENOTIPOS NEUROCOGNITIVOS CANDIDATOS ASOCIADOS AL TRASTORNO DE GILLES DE LA TOURETTE EN POBLACIÒN ANTIOQUEÑA

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE MAGÍSTER EN NEUROPSICOLOGÍA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

MAESTRÍA EN NEUROPSICOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE SAN BUENAVENTURA
MEDELLÍN
2011

Universidad de San Buenaventura – Medellín

Autora

JULIETH VIVIANA BECERRA CORDOBA

Maestría en Neuropsicología

Universidad de San Buenaventura – Medellín

Director del Trabajo de Grado

JORGE MAURICIO ARIAS CUARTAS, PhD

Universidad de San Buenaventura – Medellín

MAESTRÍA EN NEUROPSICOLOGÍA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

UNIVERSIDAD DE SAN BUENAVENTURA

MEDELLÍN

2011

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN EJECUTIVO…….....6
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA…….....7
1.1 Introducción……7
1.2 Antecedentes de investigativos…….....8
1.3 Pregunta de investigación……..22
1.4 Modelo Hipotético…….....23
1.5 Hipótesis……24
2. FORMULACIÒN DEL PROBLEMA…….....25
2.1 Descripción del problema de investigación……...25
2.2 JUSTIFICACIÓN..……....30
3. OBJETIVOS……34
Objetivo general…...……....34
Objetivo especifico…….....34
4. PROPÓSITO …….....…35
5. MARCO TEORICO…….....36
5.1 Síndrome de Gilles de la Tourette…….....36
5.1.1 Prevalencia……..36
5.1.2 Criterios diagnósticos……..37
5.1.3 Neurobiología del Síndrome de Gilles de la Tourette…….....37
5.1.4 Aspectos Genéticos…….....40
5.1.5 Condiciones comórbida…….....42
5.2 Endofenotipos……....43
5.3 Modelo neuropsicológico neoconexionista..……44
5.4 Neuropsicología……46
5.4.1 Atención……..46

5.4.2 Procesos implicados en el funcionamiento del mecanismo atencional…..47

5.4.3 Neuroanatomía de la atención……48

5.4.4 Dimensiones de la atención…….....50

5.4.5 Evaluación de la atención……....51

5.5 Función ejecutiva…… 53

5.5.1 Neuroanatomía de la función ejecutiva……...54

5.5.2 Componentes de la Función ejecutiva……..…..55

5.5.3 Evaluación de la función ejecutiva……...58

5.6 Habilidades visuoconstructivas……..60

5.6.1 Neuroanatomía de las habilidades visuoconstructivas……60

5.6.2 Evaluación de las habilidades visuoconstructivas……..……... 62

6. METODOLOGIA……...……65

6.1 Tipo de investigación……65

6.2 Nivel de investigación……...65

6.3 Diseño de investigación……65

6.4 Población…….……...65

6.5 Muestra……..66

6.6 Criterios de selección de la muestra……...66

6.6.1 Criterios de inclusión……66

6.6.2 Criterios de exclusión……...66

6.6.3 Criterios familiares no afectados y los controles…...……....67

7. Instrumentos……68

7.1 Evaluación neuropsicológica……..……..68

7.2 Evaluación de la atención……..68

7.2.1Trail Making Test (TMT)……...……68

7.2.2 Toulouse Pieron……..69

7.2.3Test de retención de dígitos directo…….……69

7.3 Evaluación de las habilidades visuoconstruccionales……70

7.3.1 Figura compleja de Rey – Osterrieth……..70

7.3.2 Prueba de Diseño con cubos WAIS III y WISC IV……70

7.4 Evaluación de la función ejecutiva……71

7.4.1 Test de Stroop o test de palabras y colores**……**71

7.4.2 Test de Hayling……...71

7.4.3 Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin……72

7.4.4 Retención de dígitos inverso……...72

7.4.5 Sucesión de números y letras del WAIS III Y WISC IV……73

7.4.6 El BRIEF (behavior rating inventory of executive function)…….73

7.4.5 Test matrices - Protocolo de memoria operativa……74

8. PROCEDIMIENTO……...……..75

9. OPERACIONALIZACIÒN DE VARIABLES……..….76

10. ANALISIS ESTADISTICO……..78

11. RESULTADOS…….79

12. DISCUSIÒN……..86

13. CONCLUSIONES…….95

14. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÒN……..97

15. RECOMENDACIONES……98

16. CONSIDERACIONES ÉTICAS……...…99

17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS……106

RESUMEN EJECUTIVO.

Introducción: El síndrome de Tourette constituye una enfermedad genética y clínicamente compleja. El curso de los síntomas es variable con el tiempo y puede presentarse con una amplia variedad de trastornos comórbidos, los más frecuentes son el Trastorno Obsesivo Compulsivo y el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Las alteraciones neuropsicológicas son resultado de la disfunción frontoestriatal que se relacionan con los tics, y el funcionamiento de las regiones frontales. Diversas investigaciones documentan alteraciones en las habilidades de integración visuomotora, déficit en las habilidades motoras finas, fallas en la habilidad espacial, deficiencia en los procesos atencionales y disfunción ejecutiva. El TGT es una enfermedad heterogénea con un elevado potencial hereditario que no puede diferenciarse fácilmente en subgrupos genéticamente homogéneos a partir de marcadores fenotípicos, por lo tanto, surge la necesidad de buscar marcadores intermedios de disfunción cerebral o endofenotipos neurocognitivos, que permitan comprender los mecanismos subyacentes de las alteraciones neuropsicológicas, implementar instrumentos de medición sensibles en esta población y delinear pautas de intervención.

Objetivo: Establecer los endofenotipos neurocognitivos candidatos en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette de la población Antioqueña.

Material y Métodos: Estudio no experimental, transversal, correlacional mediante comparación. Se comparan tres grupos de estudio, pacientes afectados con diagnóstico previo de Trastorno de Gilles de la Tourette, un grupo conformado por familiares de primer grado no afectados y un grupo control. Se realiza una evaluación de los procesos atencionales, funcionamiento ejecutivo y habilidades visuoconstruccionales. Finalmente se identifican las variables neurocognitivas potencialmente informativas para delinear un endofenotipo neurocognitivo.

Resultados y conclusiones: Los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette presentan déficit neuropsicológico en relación a las funciones atencionales, visuoconstruccionales y funcionamiento ejecutivo. En los procesos atencionales, muestran un desempeño bajo en tareas que requieren atención sostenida y selectiva. En pruebas de funcionamiento ejecutivo presentan déficit en el índice de regulación de la conducta y metacognición, exhiben fallas en memoria operativa agenda visuoespacial y memoria de trabajo en la conducta ejecutiva, tienen deficiencias en inhibición cognitiva y conductual, incapacidad para controlar la interferencia, tanto de estímulos ambientales como interoceptivos. En el presente estudio se valida un endofenotipo neurocognitivo, los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette y familiares no afectados presentaron más errores de precisión, ubicación y rotación en comparación con el grupo control, lo cual indica que la habilidad visuoconstructiva está afectada no sólo en el grupo de pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, también, se manifestaron en el grupo de familiares no afectados pero en un menor grado. Las deficiencias observadas no se explican por dificultades en la coordinación motriz fina, las fallas evidenciadas sugieren dificultad en la planificación motora e integración perceptual de la figura en términos visuales como espaciales. Finalmente, resulta pertinente la utilización de instrumentos objetivos que midan este tipo de habilidades, como la figura compleja de Rey.

Palabras claves: Endofenotipos neurocognitivos. Trastorno de Gilles de la Tourette. Función ejecutiva. Atención. Habilidades visuoconstructivas. Marcador de vulnerabilidad. Figura compleja de rey.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Introducción

La actividad social, académica y laboral de los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette (TGT) puede afectarse por la incomprensión y discriminación manifestada por otras personas o por la ansiedad experimentada al darse los tics en situaciones sociales. Lo que conlleva a vergüenza, excesiva auto-observación, autolesiones y depresión. Algunos pacientes presentan una amplia variedad de trastornos comórbidos, entre éstos, los más frecuentes son el Trastorno Obsesivo Compulsivo y el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. El curso de la enfermedad es variable; algunos pacientes, presentan remisión espontanea o mejoría significativa de los síntomas mientras que en otros, persisten durante toda la vida.

El Trastorno de Gilles de la Tourette es una enfermedad etiológica y clínicamente compleja, diferentes estudios han reportado alteraciones de estructuras específicas a nivel cerebral, que también involucra fallas en los circuitos frontoestriatales que se relacionan con los tics, y el funcionamiento de las regiones frontales, dando lugar a daños cognitivos.

Por otro lado, Como, (2001) refiere que los pacientes con TGT presentan alteraciones neuropsicológicas, en las siguientes funciones: integración visuomotora (organización perceptiva, capacidad visuoconstructiva), dificultades a nivel motor fino y espacial (procesamiento visuoperceptivo). Déficit en control mental, atención sostenida. Algunos niños requieren supervisión a causa de las fallas atencionales, algunos autores afirman que la distractibilidad puede explicarse por los recursos que emplean para suprimir los tics. Aún no es claro si algunas dificultades con el mantenimiento de la atención están asociadas con la supresión de tics, u ocurre como una consecuencia directa de la disfunción neurológica.

Adicionalmente, reporta disfunción ejecutiva, específicamente en los subcomponentes de memoria de trabajo, planificación, organización, conducta dirigida a un objetivo, flexibilidad cognitiva, resolución de problemas, control de impulsos y autorregulación.

Otros estudios sugieren que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette presentan disfunción ejecutiva, solo quienes no tienen diagnósticos coexistentes presentan lentitud sutil o desinhibición. Cuando se acompaña de un trastorno simultáneo como el Déficit de Atención con Hiperactividad, el rendimiento ejecutivo se altera, aumenta el número de errores perseverativos, pueden mostrar déficit en la memoria de trabajo, respuesta inhibitoria y flexibilidad cognitiva; por lo general se evidencia problemas de aprendizaje. Los pacientes con Trastorno de Tourette comorbilidad Trastorno Obsesivo Compulsivo se han asociado también con bajo aprendizaje y disfunción inhibitoria. La disfunción cognitiva primaria asociada con el sistema frontal puede afectar la planificación, organización y ejecución de los comportamientos en el TGT. (Bradley, Daroff, Fenichel & Jancovic, 2006; Eddy, Rizzo & Cavanna, 2009).

1.2 Antecedentes de investigativos.

Diversas investigaciones, de diferentes disciplinas científicas intentan aclarar y explicar la aparición, gravedad y evolución del Trastorno de Gilles de la Tourette, a través de factores neuroquímicos, genéticos ambientales y neurofisiológicos. Además, de las condiciones patológicas coexistentes a la enfermedad y su influencia en las alteraciones de las funciones neuropsicológicas. Esta posibilidad ha sido analizada en una serie de estudios que han evaluado el desempeño de los pacientes con TGT en los principales dominios cognitivos.

En la investigación realizada por Rasmussen, Soleimani, Carroll, & Hodlevskyy, (2009) refieren que los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette muestran déficit en los diferentes procesos cognitivos subyacentes a la función ejecutiva. Por lo tanto, el objetivo planteado por los autores fue identificar el perfil neuropsicológico y la disfunción ejecutiva con una variedad de subpruebas del CANTAB y su relación con medidas comportamentales del funcionamiento ejecutivo como el BRIEF, en niños con TGT simple, y en quienes presentaron comorbilidad, puesto que, los trastornos comórbidos ocasionan mayores alteraciones neuropsicológicas. Finalmente, pretendían determinar la relación de la edad con el déficit neuropsicológico, con base en investigaciones previas, que indican que algunas alteraciones cognitivas se pronuncian con la edad. Evaluaron 38 participantes con Trastorno de Gilles de la Tourette en edades de 7 a 13 años y 38 controles.

Padres y maestros completaron la escala de BRIEF para evaluar el funcionamiento ejecutivo en el hogar y en la escuela respectivamente. A todos los niños les fue aplicado la prueba CANTAB para evaluar memoria visual (memoria de reconocimiento visual y espacial), funcionamiento ejecutivo, en los subcomponentes: memoria de trabajo, planificación, control motor, adquisición de reglas y cambio atencional. En el factor atencional valora la velocidad de respuesta y atención visual sostenida por medio del subtest tiempo de reacción y procesamiento de información visual rápida.

Esta investigación reveló que los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette presentan déficit neuropsicológico en el CANTAB en comparación a los controles. Tuvieron un desempeño significativamente más bajo en las pruebas de memoria espacial, memoria de reconocimiento visual y memoria de trabajo. Adicionalmente, presentaron déficit en las medidas de función ejecutiva como solución de problemas, planificación, uso de estrategias, control motor, adquisición de reglas y cambio atencional. Al comparar la comorbilidad no se evidencio diferencias entre los niños con TGT simple y el grupo con TGT comorbilidad TOC tanto en el CANTAB como en el BRIEF. Los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette más TDAH mostraron dificultad específicamente en planificación y control motor. Además, se asociaron a mayores dificultades metacognitivas y del desempeño global del funcionamiento ejecutivo, según el BRIEF.

La evaluación de los docentes, con la escala BRIEF reporta mayor déficit de la función ejecutiva, en los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette con respecto a la apreciación de los padres, esto indica que las dificultades son más evidentes en el aula de clase, ya que, los niños deben permanecer quietos y concentrarse durante largos periodos de tiempo. Otro resultado interesante es que los niños con TGT, son más rápidos para responder, y tienen un tiempo de reacción adecuado, pero presentan marcada dificultad en atención sostenida e inhibición con respecto a los controles. En general, clínicamente los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette tienen un buen rendimiento en un contexto tranquilo, esto indica que la distractibilidad no es solo un problema de atención puro, el cual constituye un factor importante para comprender el funcionamiento de los niños en el ámbito académico. Finalmente, la edad se correlaciona de forma negativa en relación con las medidas de cambio atencional, velocidad de respuesta y memoria de trabajo. Indicando que los niños con TGT de mayor edad tienen más dificultades en estas áreas que los niños jóvenes con TGT.

Debido a las altas tasas de comorbilidad en el Trastorno de Gilles de la Tourette, muchos estudios han incluido pacientes con síntomas de TDAH o TOC. Los pacientes con TDAH solo pueden mostrar déficit en inhibición de la respuesta, memoria de trabajo, y flexibilidad cognitiva, mientras que TGT comorbilidad -TOC se ha asociado a bajo desempeño en el aprendizaje, además de la disfunción inhibitoria.

Muy pocos estudios han comparado grupos de pacientes con diagnóstico Trastorno de Gilles de la Tourette con y sin sintomatología comórbida con una amplia gama de pruebas inhibitorias y otros aspectos de la función ejecutiva, la memoria explícita e implícita, y el aprendizaje. Channon, Pratt & Robertson en el 2003, para separar los efectos del TGT de la sintomatología comórbida, compararon un subgrupo de sujetos con Trastorno de Gilles de la Tourette simple, y participantes quienes tenían TGT plus, es decir comorbilidad TDAH y diagnóstico coexistente TOC. Se predijo que todos los grupos con Trastorno de Gilles de la Tourette podrían mostrar deterioro de las tareas ejecutivas, incluyendo control inhibitorio y aquellos pacientes con sintomatología comórbida posiblemente manifestarían un déficit más severo y generalizado. Por lo tanto, su hipótesis se discute en términos de una disfunción frontoestriatal y de la contribución de la sintomatología comórbida. La muestra estuvo conformada por 29 participantes (19 hombres y 10 mujeres) quienes cumplían con los criterios diagnósticos y 21 participantes controles. En las medidas de función ejecutiva emplearon el Test de hayling para inhibición y generación de estrategias, también incluyeron el Test de stroop, Test multitareas, seguimiento de tareas, cambio atencional, fluencia fonológica y Trail making test parte A y B. Por otro lado, las baterías utilizadas para evaluar memoria y aprendizaje se seleccionaron según los subcomponentes de memoria explicita e implícita. A nivel de memoria explicita se uso la batería de memoria y procesamiento de información para adultos (AMIPB), el Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT), y el Test de reproducción visual de la escala de memoria de wechsler. El subcomponente de memoria implícita se evaluó a través de tareas priming (stem completion), lectura en espejo, y SRT (tareas de tiempo de reacción serial). En el presente estudio no se evidenció alteraciones en la memoria explícita e implícita ni déficit en el aprendizaje en el TGT simple. Las puntuaciones medias muestran que el grupo con Trastorno de Gilles de la Tourette-simple fueron más cercanas a las del grupo control y que las personas con comorbilidad TDAH o TOC tienden a

un rendimiento más bajo. Por lo tanto, es necesario evaluar la memoria implícita y aprendizaje en las personas con TGT simple, posiblemente el tamaño de la muestra, influyo en los resultados, se significaron varias medidas explícitas, pero, no fue suficiente, dio lugar a una subestimación de las dificultades. No obstante, los hallazgos proporcionaron más apoyo a la hipótesis de que las alteraciones del Trastorno de Gilles de la Tourette simple se limitan a los aspectos de la función ejecutiva y esto se detectó en una de las medidas inhibitorias. Se mostró una clara evidencia de deterioro en tareas de inhibición, por medio del Test de Hayling en TGT simple, encontrándose por debajo del nivel del grupo control y se correlaciono significativamente con la sintomatología TDAH. Por consiguiente el marcado déficit en los aspectos de la función ejecutiva se asocia con la sintomatología coexistente TDAH. Este estudio resalta la importancia de examinar cuidadosamente la sintomatología comórbida en el TGT, tanto para ayudar a la comprensión de la función cerebral en los diferentes trastornos e identificar las posibles dificultades en el funcionamiento en la vida cotidiana, ámbito laboral y formativo.

Otras investigaciones Monte, Geffen, Carroll, Bailey & Campling en el 2007, afirman que en el Trastorno de Gilles de la Tourette, existe una alta prevalencia de comorbilidad TDAH o TOC, y muy pocos estudios han evaluado su desempeño en tareas duales y fluidez verbal. Todo indica que las personas con TDAH tienen mayor probabilidad de mostrar déficit en la inhibición, la vigilancia y velocidad de procesamiento, aún no es claro si el TDAH comórbido con el TGT es igual que el TDAH en sí mismo, y por lo tanto, muestran el mismo perfil de deterioro en la memoria de trabajo. El objetivo planteado en esta investigación fue evaluar el rendimiento de los niños con TGT, el cual mostrarían un menor rendimiento en tareas duales que los niños con TDAH y sin trastornos psicológicos (controles). Estudiaron 140 niños en edades comprendidas entre 6 a 16 años, para examinar el funcionamiento de la memoria de trabajo en 48 niños con TGT simple, 44 niños con comorbilidad TDAH y un grupo de niños sin ningún trastorno diagnosticado previamente como grupo control (48 niños).

Inicialmente aplicaron la escala de conners a padres y maestros, para clasificar el TDAH según los índices descritos en el DSM IV, inatención, hiperactividad e impulsividad, además para obtener información de la presencia de otros problemas o desordenes, y horario de los medicamentos. Se utilizaron pruebas como Visual Tracking y Span de memoria, Test diario

atencional para niños. Se examino habilidades generales y vocabulario con la escala de inteligencia de weschler para niños (WISC III).

De hecho, los resultados muestran que el desempeño de los niños con TGT-simple es bajo en tareas de rendimiento individual, pero fue normal en tareas duales, lo que indica que las otras funciones del ejecutivo central y/o sistemas subyacentes pueden estar afectados. Hay dos posibles razones, y las explicaciones no son mutuamente excluyentes. La primera es una, cognitiva, que implica el procesamiento de información, y propone que con más recursos dedicados a las tareas duales, hay menos recursos disponibles para la desinhibición y la distractibilidad. La segunda explicación es neurofisiológica y propone que los individuos con TGT, tienen un mejor desempeño en tareas que requieren del ejecutivo central a través de una mayor activación de la corteza prefrontal dorsolateral. Se sugiere que los síntomas del Trastorno de Gilles de la Tourette son causados por una hiperactividad dopaminergica o hipersensibilidad de los receptores de dopamina D2 en el estriado. Debido a la naturaleza de las interconexiones del cuerpo estriado con el córtex y tálamo, conduce a una mayor activación de la corteza prefrontal dorsolateral, por consiguiente, esta hipótesis neuroanatòmica se correlaciona con el ejecutivo central. Por otro lado, el perfil mostrado por TGT con comorbilidad, es similar al TDAH, ambos mostraron bajo desempeño en tareas duales. En conclusión, el Trastorno de Gilles de la Tourette, puede presentar dificultades en tareas que implica tiempo. Cualquier alteración es observada en tareas individuales, pero el rendimiento mejora en tareas que se realizan simultáneamente. Cuando el TGT muestra una reducción significativa en tareas duales, es muy probable que se deba a la comorbilidad TDAH.

Por otro lado, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el Trastorno de Gilles de la Tourette (TGT) se vinculan en diferentes referencias clínicas sobre la base de la comorbilidad, genética familiar, la fenomenología clínica, y neurofisiología. El TGT comorbilidad TOC ha sido largamente reconocida y parece ser bidireccional, puesto que, aproximadamente el 60% de los pacientes con TGT cumplen los criterios para TOC, y del 20-38% de los niños con TOC reportan comorbilidad tics. Los estudios genéticos han sugerido una relación familiar, los hallazgos indican que algunas formas de TOC (por ejemplo, de inicio infantil) son parte del espectro fenotípico del TGT. Diferentes estudios han analizado los perfiles neuropsicológicos

entre el TGT y el TOC, otros han evaluado la función cognitiva en el TGT con patología coexistente TOC para tratar de comprender el efecto de la comorbilidad.

Del mismo modo Müller, et al., (2003) describen que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette comorbilidad TOC, se altera las funciones ejecutivas, en los subcomponentes de vigilancia, monitoreo, y respuesta inhibitoria. Debido a que el TGT y el TOC están estrechamente relacionados y ambos se asocian con la patología de los ganglios basales. Seleccionaron una muestra de 14 adultos con una edad media de 29,2 años y educación formal promedio de 12,4 años y un grupo control. Todos los pacientes fueron evaluados con una extensa batería neuropsicológica de acuerdo a los diferentes subcomponentes de la función ejecutiva; utilizaron el test de interferencia color – palabra, para evaluar monitoreo y respuesta inhibitoria.

Adicionalmente, emplearon varios subtest de la batería computarizada para la evaluación de déficit atencional (CBAA), el cual evalúa flexibilidad de respuesta, memoria de trabajo, vigilancia y atención dividida. La productividad cognitiva y fluencia fue valorada con el test de asociación de palabras orales controladas (COWAT) y el test de fluidez de diseños de Ruff, (RFFT), en relación al subcomponente de planificación utilizaron el test de sorteo de tarjetas de Wisconsin (WCST). Para los demás procesos atencionales usaron el test de duración y resistencia D2. Otros dominios neuropsicológicos fueron valorados con el test de aprendizaje verbal, test de aprendizaje no verbal y el test finger tapping (FTT).

Los resultados revelan alteraciones en el automonitoreo, corrección de errores y control de respuestas inhibitorias, estos subcomponentes de la función ejecutiva son mediados por los lóbulos frontales, por lo tanto, indica fallas del circuito frontoestriatal-tálamo-frontal. No presentaron alteraciones específicas de la memoria o la atención. Los posibles errores cometidos en tareas propuestas para evaluar estas dos funciones cognitivas, se explican por la dificultad para monitorizar e inhibir las respuestas que por una disfunción atencional.

En una investigación posterior realizada por Watkins, et al., (2005). Compararon el rendimiento en las áreas de control atencional, planificación y toma de decisiones en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) y TGT. El estudio aborda dos cuestiones principales. En primer lugar, se establece una comparación directa entre los dos trastornos, para

probar la hipótesis de una base genética común y que los antecedentes neurobiológicos llevarían a déficits cognitivos similares. En segundo lugar, probar la hipótesis de que el déficit cognitivo observado en estos dos trastornos, es similar a los observados en otros trastornos que alteran los circuitos de la corteza orbitofrontal. El grupo de pacientes comprendió 20 pacientes con diagnóstico TGT, 20 pacientes con TOC, con 20 años de edad y coeficiente intelectual normal en concordancia con los sujetos control. Las baterías neuropsicológicas seleccionadas fueron el Minimental State, Test Nacional de lectura para adultos, para proporcionar una estimación del CI verbal pre-mórbido, fluidez verbal y semántica, el subtest de aritmética y el subtest de la escala de inteligencia para adultos. Los test de fluencia y aritmética fueron incluidos como medidas estándar de la función ejecutiva, el test de aritmética se uso para evaluar memoria de trabajo.

Se utilizaron pruebas computarizadas: test de screening motor, patrón de reconocimiento y reconocimiento espacial del CANTAB. También se utilizaron el Test de cambio atencional, test torre de Londres, Test toma de decisiones y el Test Go /no-go. Los resultados muestran claramente similitudes cualitativas en el rendimiento cognitivo entre TGT y el TOC con algunas diferencias en la forma y grado de déficit. Muestran similitudes en las alteraciones de de cambio atencional, y diferencias en las fallas de memoria de reconocimiento y toma de decisiones. El perfil de las tareas que evalúan control inhibitorio, afecta a ambos grupos, pero de forma significativa al TOC. Los pacientes con TOC obtuvieron buen desempeño en tareas de fluidez verbal, tareas de razonamiento, planificación, aritmética y toma de decisiones. Pero, presentaron déficit selectivo en flexibilidad cognitiva, probablemente no se deba al estado de ánimo deprimido, pero es consistente con la hipótesis de que algunas conductas compulsivas y una tendencia reflexiva surge de un deterioro generalizado de la función inhibitoria. Los hallazgos refieren latencias alargadas, en tareas de reconocimiento, dificultades en memoria de reconocimiento visual y espacial. Por su parte, los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette presentaron fallas en todas las etapas del test de cambio atencional, pero el patrón fue un desgaste gradual, lo que sugiere dificultades en el mantenimiento de la información y en atención sostenida. Inhiben las respuestas y las integra según los requerimientos del paradigma Go/No-go. Esto indica que los tics no son un resultado de la disfunción inhibitoria fronto - ejecutiva, interfieren a nivel cognitivo en el control de la respuesta, pero posiblemente son causados por alteraciones de origen estriatal. Los pacientes con TGT tienen déficit importante

en tareas que implica atención dividida, toma de decisiones, atención sostenida, memoria de reconocimiento espacial y visual, incluyendo memoria de trabajo.

En la investigación de Chang, McCracken & Piacentini en el 2007 proponen que los participantes con Trastorno de Gilles de la Tourette o Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), pero no ambos pueden evidenciar pobre rendimiento, en medidas ejecutivas, memoria y habilidades visuoespaciales en relación con los controles. Además, refieren que el grupo de TGT muestran mayor deterioro en las habilidades visuoespaciales/motoras que el grupo TOC, probablemente debido a la participación sensoriomotora de los circuitos frontoestriatales. La hipótesis es que el grupo TOC evidencia mayor deterioro ejecutivo en particular en el ámbito de organización de estrategias en comparación con el grupo de TGT, con implicaciones del sistema orbitofrontal y estriatal similar a los hallazgos de adultos con TOC. Se dispuso los participantes en tres grupos de niños: 16 niños quienes reunían los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) criterios para TOC primario, pero no comórbido TGT (grupo de TOC, rango de edad 9-17 años), 15 jóvenes TGT primario pero no comórbido TOC (grupo TGT, rango de edad de 7-14 años), y 15 participantes del grupo control (rango de edad 8-17años). Les aplicaron las siguientes pruebas de función ejecutiva: el Test de alternancia de objetos para valorar flexibilidad de la respuesta y mantenimiento cognitivo. Figura compleja de Rey-Osterreith Complex y Test de stroop color – palabra. Las medidas utilizadas para memoria y atención fueron el Test de California Verbal Learning, RCFT que se uso como medida para memoria inmediata, diferida y memoria no verbal, Span de dígitos del WISC-III, finger Windows, trigramas consonánticos auditivos que evalúa atención dividida y memoria de trabajo. Se seleccionaron el Test Beery de integración Visuo-motriz, y el subtest de símbolos del WISC-III para evaluar velocidad grafomotora y velocidad de procesamiento.

Los resultados revelan que los participantes con Trastorno de Gilles de la Tourette y Trastorno Obsesivo Compulsivo demostraron deficiencias generalizadas en los dominios visuoespacial, memoria, capacidades ejecutivas en relación con los controles sanos, el cual serviría para indicar la disfunción fronto-estriatal. El hallazgo más robusto mostrado por el grupo de TOC demostró un deterioro en la atención visual en relación a los controles, pero no otro déficit comparativo con otro grupo. Además, los hallazgos encontrados en los participantes

TGT son más consistentes con un cuadro de deterioro cognitivo mínimo, presentan leve déficit en el funcionamiento ejecutivo, memoria de trabajo, tuvieron menos habilidad para inhibir respuestas erróneas (interferencia de Stroop), también se evidenció alteraciones en atención dividida en relación con los participantes con TOC y controles sanos. Incluso después de controlar la comorbilidad TDAH. El Trastorno de Gilles de la Tourette a menudo se define por intrusiones, impulsos sensoriomotores y conductas desadaptativas, en los procesos de inhibición es probable que implique la disfunción neurocognitiva subyacente. Adicionalmente, el grupo con Trastorno de Gilles de la Tourette presenta fallas en integración visuomotriz. Finalmente, cabe destacar que los participantes de ambos grupos mostraron algunas señales de alteración en la atención o de la memoria a corto plazo, que puede ser un precursor de déficit de memoria en el desarrollo posterior.

Aunque el estudio actual se caracteriza por el uso de una muestra bien caracterizada, y una batería de evaluación neuropsicología cuidadosamente seleccionada, sensible a la disfunción fronto-estriatal, una serie de limitaciones se evidencian principalmente el tamaño de la muestra relativamente pequeña y su limitación en la potencia estadística. Aunque se adoptaron algunas medidas para mitigar el riesgo de error tipo I, se optó por subrayar la protección contra el error tipo II dada la relativa escasez de estudios que comparan el TOC y los participantes TGT no complicada. Como consecuencia, los resultados tanto positivos como negativos deben interpretarse con cautela y exigen la replicación en muestras más grandes.

Por otro lado, Channon, et al., (2009) examinaron los subcomponentes inhibitorios, específicamente control de interferencia e inhibición motora en adultos con Trastorno de Gilles de la Tourette simple, y los efectos de aumentar las propiedades inhibitorias de las pruebas neuropsicológicas. Afirman que cualquier déficit se hace evidente con tareas que exigen mayor inhibición. Evaluaron 21 participantes (12 hombres, 9 mujeres) en edades de 18 a 60 años y un grupo control. Les aplicaron medidas experimentales en modalidad compatible e incompatible para cada una de las baterías empleadas; en la valoración del control de interferencia usaron el Test Stroop, Test flanker y la combinación stropp – flanker y la inhibición motora fue evaluada con el test de rendimiento continuo (CPT).

Los hallazgos sugieren que el Trastorno de Gilles de la Tourette simple se relaciona con alteraciones leves en los aspectos de la función inhibitoria, tanto para el control de interferencia

como para la inhibición motora, y que estos problemas pueden ser detectados al incrementar el grado de dificultad en tareas inhibitorias. La fuerza de la manipulación de inhibición parece haber sido más importante que el tipo de tarea inhibitoria. En conjunto con la literatura previa, se observa que una serie de diferentes tipos de tareas inhibitorias pueden ser sensible al TGT-simple, y que esto puede depender del tipo de inhibición involucrado. Una posible limitación en este estudio es el tamaño de la muestra fue relativamente pequeña, lo que hace difícil establecer conclusiones firmes.

En otro estudio Eichele, et al., (2009) refieren que los mecanismos específicos sobre el monitoreo y la supresión de tics, no han podido ser comprobados y los estudios existentes no han examinado las medidas de monitoreo y desaceleración PostError (PES), como un equivalente de error adoptado en las personas con TGT. Postularon la hipótesis que los participantes con Trastorno de Gilles de la Tourette tienen buen rendimiento en tareas Go/no go y expondrían un (PES) más prominente al compararse con los controles por influencia del monitoreo. La muestra estuvo conformada por 19 niños con Trastorno de Gilles de la Tourette y 19 niños controles en edades comprendidas entre 12 y 13 años, pareados por edad y estrato socioeconómico. Los resultados indican que los niños con TGT son capaces de inhibir una respuesta automatizada; pero no mejor que el grupo control, puesto que, no ejercen un comportamiento correctivo, tales como la desaceleración PostError. De igual manera, el tiempo de reacción (TR) es más lento, posiblemente es un mecanismo de compensación para alcanzar el mismo nivel de rendimiento que el grupo control. Por otro lado, la exploración del monitoreo y los mecanismos de adaptación en niños con TGT es relevante para entender y desarrollar terapias apropiadas. Por lo tanto, es importante la integración de medidas más sensibles, como el electroencefalograma (EEG), potenciales relacionados a eventos (PRE) o resonancia magnética (MRI), el cual podría contribuir a la definición de los mecanismos de monitoreo en el Trastorno de Gilles de la Tourette más allá de las características conductuales.

Algunos estudios han incluido estas medidas sensibles, específicamente se han realizado análisis con los potenciales evocados relacionados a eventos para comprender los mecanismos neurocognitivos y neurofisiológicos implicados en el Trastorno de Gilles de la Tourette.

Asimismo, Johannes, et al, (2001) estudiaron los mecanismos de inhibición motora con el fin de comprender los procesos de integración sensoriomotriz, a través de tareas de ejecución y supresión de respuestas motoras. Compararon los procesos fisiopatológicos registrados en los potenciales de eventos relacionados y las funciones cognitivas como inhibición de la respuesta motora y atención. Plantearon la hipótesis que los pacientes con TOC y TGT demostrarían adecuada capacidad para iniciar y ejecutar respuestas motoras, al clasificarlas por la latencia de inicio de los potenciales lateralizados (PRL); tomando como base varios estudios que refieren que el tiempo de reacción es normal en estos grupos. Además, pretendían explicar los procesos cognitivos inhibitorios, a través de la alteración de la inhibición motora y los cambios de la actividad frontal reflejada por el NGA (anteriorizaciòn del no go) y ERP (potenciales evocados relacionados a eventos). Evaluaron 30 adultos, 10 con diagnostico TGT, 10 que cumplían los criterios DSM IV para TOC, y 10 controles en edades comprendidas entre 16 a 64 años. Los estímulos utilizados fueron el Stop experimento y el Paradigma addball, este paradigma requiere la ejecución de una respuesta motora después de la señal go, seguido de una supresión de respuesta ante la señal, stop. Los participantes fueron instruidos para responder de la forma más rápida y precisa posible, ante los estímulos presentados.

Las medidas de ejecución del comportamiento y la PRL indican que los pacientes con TOC y TGT, al igual que los sujetos control fueron capaces de iniciar respuestas, el cual sugiere que no se afecta la ejecución de tareas motoras simples. No obstante, en los pacientes con TOC y TGT se altera la capacidad de inhibir respuestas. El componente ERP presentó alteraciones. Ambos grupos mostraron negatividad frontal en comparación con el grupo control. El Proceso de respuesta inhibitoria tuvo una distribución anterior en el no go en pacientes con TGT simple. El efecto del GNA no se debe a los cambios generales en la topografía de los potenciales evocados relacionados a eventos; los hallazgos revelan cambios funcionales cerebrales durante los procesos de respuesta inhibitoria. El desempeño en la tarea dual, demostró aumento de atención a estímulos irrelevantes. Los autores notaron que la interferencia del estímulo irrelevante podría surgir debido al déficit inhibitorio en lugar de la atención. Sin embargo, los datos experimentales demuestran que los pacientes con TOC y TGT pueden inhibir respuestas motoras simples. La actividad neuronal relacionada muestra mayor focalización frontal que los controles.

Igualmente en la investigación de Thibault, Connor, Stip & Lavoie en el 2009 estudiaron las medidas electrofisiológicas relacionadas con la evaluación de estímulos y categorización de los procesos P 300, inhibición (No go anteriorizaciòn ò NGA) y procesamiento motor, dentro del mismo paradigma (SRC) estímulo - respuesta. También, administraron el Test Stroop Color – World (SCWT) como una medida verbal de interferencia cognitiva, complementaria al paradigma compatible estímulo – respuesta (SRC). Plantean en su hipótesis que los pacientes con TGT presentan problemas en la asignación de recursos atencionales, selección de la respuesta y una mayor susceptibilidad de conflictos generados en condiciones incompatibles o incongruentes. Los efectos del grupo podrían pronunciarse particularmente en condiciones de interferencia SCWT. Evaluaron 15 participantes adultos con TGT emparejados con 20 controles edades de 21 a 54 años y género. Los resultados sugieren que los participantes con Trastorno de Gilles de la Tourette se caracterizan por un estilo específico de procesamiento motor. La evaluación de los estímulos y los procesos de categorización se retrasaron, posiblemente debido a la limitada asignación de recursos atencionales, el cual es consistente con las fallas en estímulo-respuesta incompatible y su efecto, a nivel pre-motor y motor. Otro hallazgo interesante es la ausencia de diferencias en ambos grupos al inhibir respuestas motoras, junto con el desplazamiento frontal relacionado a la inhibición en TGT. Esto se explica por una recuperación más rápida de los programas motores necesarios, relacionados con la sobre-activación de las áreas motoras corticales.

El perfil de desempeño del grupo con Trastornos de Gilles de la Tourette fue más rápido que el grupo control en la condición de interferencia SCWT y presentó una relación positiva entre el tiempo de nominación y las tareas de SCWT, TR y SRC. El TR promedio del grupo TGT fue ligeramente más rápido que el grupo control en tareas compatibles e incompatibles. Los patrones de respuesta del TGT no fueron asociados con más errores o en variabilidad de respuesta, lo que indica que la exactitud de la respuesta, es comparable al grupo control a pesar de su rápido desempeño. Por otro lado, los resultados confirman la hipótesis, que el E-R incompatible afecta el componente P300 en el grupo de TGT, por alargarse su latencia pico y muestra que mantiene diferencias significativas incluso después de controlar las variables clínicas como la depresión, hiperactividad, ansiedad y síntomas obsesivo-compulsivos. Adicionalmente, la latencia P300 se correlacionó positivamente con la severidad de los tics, lo que sugiere que el retraso en la latencia pico en la interferencia incompatible, constituye un

factor importante que contribuye significativamente en el componente P300. Los resultados también, demostraron un mayor retraso en el componente NGA y una distribución frontal, en TGT mientras que en el grupo control, la distribución NGA fue central.

Los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette también tienen deficiencias en habilidades de integración visuomotora, organización perceptiva y capacidad visuoconstructiva, déficit en las habilidades motoras finas y espaciales. (Como, 2001). En un estudio realizado por Schultz, et al., (1998) propone la hipótesis, que los niños con TGT simple muestran déficit en las habilidades de integración visuomotora, en comparación con una muestra de la misma edad, con TDAH como patología coexistente y controles no afectados. Además, refieren que el déficit puede explicarse por cuatro componentes (coordinación motriz fina, capacidad de percepción visual, inhibición motriz, y atención sostenida). Observan la influencia del TDAH y síntomas depresivos con respecto al desempeño en tareas de integración visuomotriz. Evaluaron la integración visuomotriz con el test de integración visuomotriz Beery-Buktenica y la figura compleja de Rey –Osterreith, las habilidades visuoperceptuales fueron evaluadas con el subtest diseños de cubos del WISC-R y subtest Matrices de la prueba KBIT. La coordinación motora fina se evaluó con pruebas como el Purdue Pegboard. La atención sostenida e inhibición motora fue evaluada con el test de rendimiento continuo CPT. Los hallazgos sugieren déficit en la integración visuomotora en niños con Trastorno de Gilles de la Tourette simple. No encontraron evidencia que sugiera que la comorbilidad TDAH o sintomatología depresiva explicara las diferencias observadas entre los grupos. Por otra parte, la motricidad fina, la capacidad visuoperceptual, y la inhibición de respuesta, son significativas en niños con TGT simple, independientemente de la comorbilidad TDAH. La consistencia de dificultades en la copia del dibujo se han observado en varios estudios de la literatura. Los autores afirman que este dominio de funcionamiento debe evaluarse de forma rutinaria en los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, independiente de la comorbilidad. Además, refieren que la dificultad de los niños en integración visuomotora se manifiesta en su caligrafía. Con frecuencia la letra no es legible y en muchos casos es un obstáculo importante en la escuela.

Las diferentes revisiones bibliográficas hacen referencia a tres vías que participan en los procesos cognitivos: En el còrtex prefrontal dorsolateral está implicada la flexibilidad

cognitiva, la memoria, y los procesos de atención; la disfunción orbitofrontal es más selectiva se asocia con déficit en el refuerzo y tareas de aprendizaje; y la corteza cingulada anterior es importante para la monitorización y resolución de problemas y se activa durante las tareas de inhibición de la respuesta.

No obstante, se evidencia una serie de limitaciones relacionadas con la elaboración de conclusiones firmes en muchos estudios acerca de la función cognitiva en el TGT. Una posible causa son las tareas involucradas para evaluar el perfil neuropsicológico, sin tener en cuenta, los procesos cognitivos subyacentes. Por lo tanto, las diferentes habilidades evaluadas necesitan administrarse cuidadosamente.

Ciertas características neurocognitivas asociadas con el TGT, son inconsistentes al revisar la literatura. Muchas investigaciones previas no controlan adecuadamente la influencia de las condiciones comórbidas de alta prevalencia, como el TDAH o TOC, lo que podría conducir a cambios en el deterioro cognitivo. Otro factor importante para considerar es la edad, los niños con TGT simple presentan más deterioro cognitivo que los adultos con TGT simple. Además, los niños con TGT comorbilidad TDAH a menudo presentan mayor déficit en el rendimiento neuropsicológico, consistente en alteraciones en la inhibición de la respuesta, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva, mientras que el TOC se ha asociado con problemas de aprendizaje, y disfunción inhibitoria. Algunos estudios han prestado especial atención a la cuestión de la comorbilidad, aunque, se considera la limitación en el tamaño de la muestra, el efecto de los medicamentos y la severidad de los tics.

No existe una evidencia concluyente acerca del funcionamiento prefrontal dorsolateral en tareas que incluyen fluidez, planificación, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Además, aún no es claro el déficit reportado en tareas de memoria y atención, y si el rendimiento en estas funciones es atribuido a la presencia de la comorbilidad. Uno de los hallazgos sólidos de un deterioro significativo revelado hasta el momento indica alteraciones en el rendimiento inhibitorio ante determinadas tareas y sus repercusiones en el ámbito social.

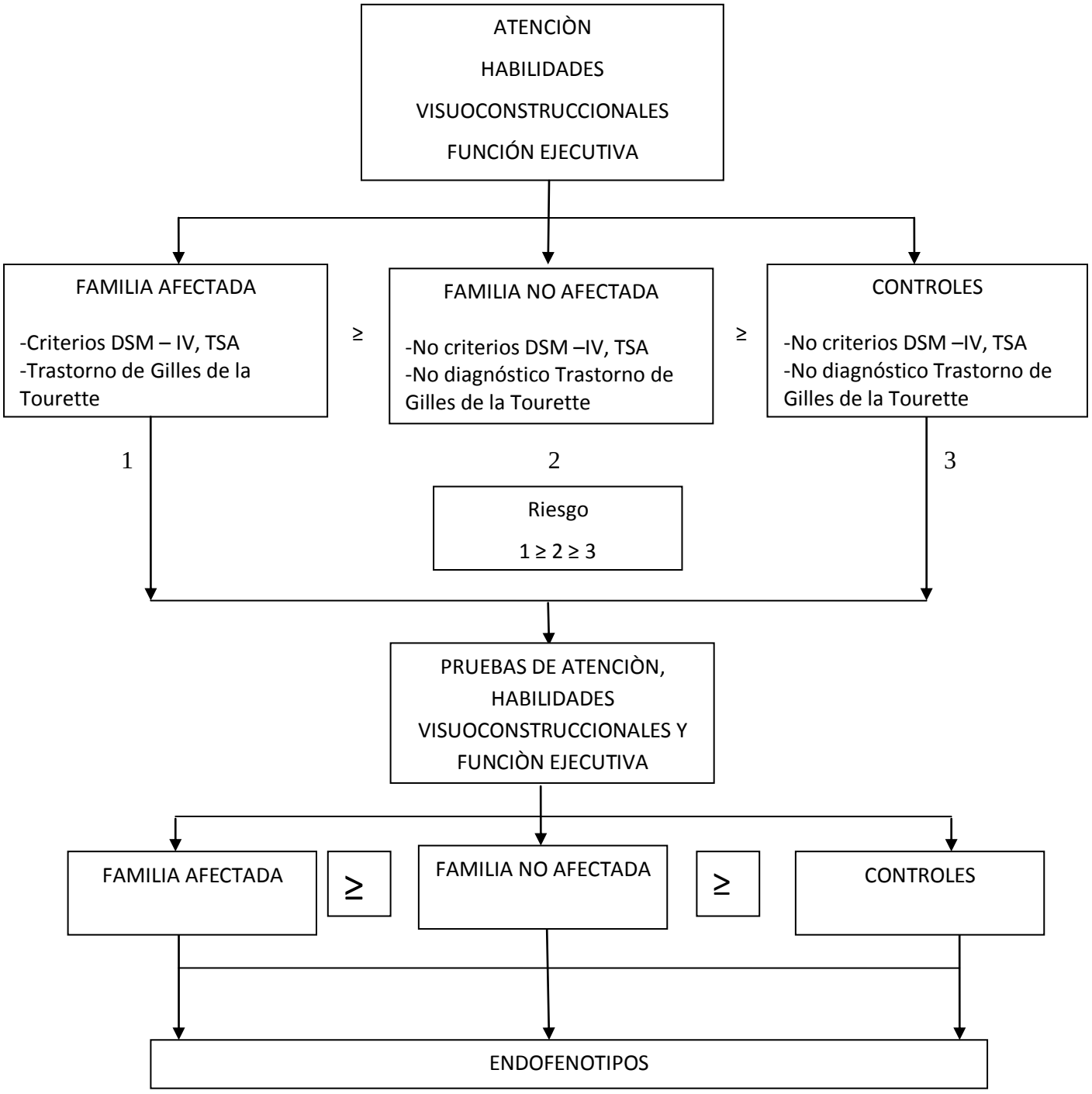
Teniendo en cuenta la revisión investigativa el presente estudio pretende considerar las limitaciones planteadas previamente, y comprender el rendimiento de la función ejecutiva,

atención y habilidades visuoconstructivas en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, y correlacionar su desempeño con familiares no afectados y población general. Finalmente, se pretende establecer de una forma clara y objetiva los endofenotipos candidatos neurocognitivos; puesto que, permiten mejorar la capacidad de detección de los genes que predisponen a la aparición del trastorno y ayudar a una mejor definición de los criterios diagnósticos. También, facilitan la identificación de marcadores de vulnerabilidad, delimitan la gravedad de la sintomatología, el pronóstico y delinea pautas para la intervención.

1.3 Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los endofenotipos neurocognitivos candidatos asociados al Trastorno de Gilles de la Tourette en población Antioqueña?

1.4 Modelo hipotético



1.5 Hipótesis

Hipótesis de trabajo

Los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette tienen alteraciones neuropsicológicas de la atención, déficit a nivel visuoconstruccional y en los componentes de la función ejecutiva. Se supone mayor riesgo de presentar alteraciones neurocognitivas en familiares no afectados que en el grupo control. Por lo tanto, las variables neurocognitivas significativas y potencialmente informativas pueden constituirse como endofenotipos candidatos.

Hipótesis nula

Se asume que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette no presentan diferencias estadísticamente significativas en las funciones de atención, función ejecutiva y habilidades visuoconstructivas en comparación con familiares no afectados y un grupo control.

Hipótesis alterna

Se asume que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette presentan diferencias estadísticamente significativas en las funciones de atención, función ejecutiva y habilidades visuoconstructivas, con respecto a familiares no afectados y un grupo control. Además, los familiares no afectados pueden tener un mayor riesgo de presentar alteraciones neurocognitivas en relación al grupo control.

2. FORMULACIÒN DEL PROBLEMA

2.1 Descripción del problema de investigación

El Trastorno de Gilles de la Tourette es un trastorno de inicio en la infancia, se caracteriza por un curso fluctuante de tics motores crónicos múltiples y tics verbales variables que pueden persistir durante toda la vida. Los tics cambian normalmente con el tiempo, pueden variar en número, frecuencia, severidad de forma temporal o desaparecer por completo. En algunas ocasiones disminuyen con la edad. Muchos pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, refieren que antes de realizar una determinada acción sienten un deseo intenso de ejecutarla, pueden inhibir los tics voluntariamente durante un cierto periodo de tiempo, aunque persista la sensación de incomodidad y posteriormente se aumente los movimientos espasmódicos para conseguir alivio. Por lo tanto, ha sido considerado como un trastorno motor debido al fallo de los mecanismos de la inhibición motora. (Freides, 2009).

En el Trastorno de Gilles de la Tourette se han reportado alteraciones en el cuerpo estriado y asimetría del putamen. El estriado tiene el potencial para influir en el funcionamiento de la corteza frontal a través de las vías frontoestriatales. Tres circuitos frontoestriatales involucran regiones de la corteza frontal que favorecen las funciones cognitivas: el circuito orbitofrontal lateral, el circuito prefrontal dorsolateral y el circuito cingulado anterior. En los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, la disfunción estriatal puede conducir a cambios en el funcionamiento de estos circuitos, dando lugar a daños cognitivos. Muchos pacientes con TGT tienen condiciones comórbidas, como el trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) son los más comunes (Cavanna, Eddy, & Hugh, 2009). La comorbilidad como el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) puede estar asociada con disfunción ejecutiva importante, los pacientes sin comorbilidad presentan déficits más leves en la atención y los procesos relacionados con la inhibición. Estas dificultades cognitivas son susceptibles de reflejar una disfunción de la participación de las vías frontoestriatales y el circuito cingulado anterior.

De igual forma, varios estudios neuropsicológicos han encontrado que la disfunción neurobiológica del Trastorno de Gilles de la Tourette ha sido asociada con déficit significativos

en las funciones cognitivas (Gabrieli, Singh, Stebbins & Goetz, 1996; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda & Katz, 2005). Algunos estudios han sugerido la presencia de Déficit de Atención y alteraciones en el procesamiento atencional, dificultades en adición serial y vigilancia. (Channon, Flynn & Robertson, 1992).

Otros hallazgos indican déficit en atención sostenida, rendimiento continuo (Harris, Schuerholz, Singer, Reader & Braun, 1995; Shucard, Benedict, TekokKilic, & Lichter, 1997) y atención dividida. (Watkins et al, 2004). Johannes et al, (2001) a través de potenciales evocados relacionados observaron un buen desempeño en tareas de rendimiento dual, y evidenciaron un incremento de atención ante estímulos irrelevantes en pacientes con TGT. Por lo tanto, sugieren que la interferencia del estímulo irrelevante podría explicarse por el déficit inhibitorio.

Igualmente, Rasmussen et al, (2009) reportaron alteraciones en atención, memoria visual y función ejecutiva. Dificultades para formular estrategias y resolver problemas. Se ha observado déficit en la memoria espacial, reconocimiento espacial, span espacial y memoria de trabajo espacial. Varios estudios han revelado probables alteraciones de la fluidez verbal en niños, adolescentes y adultos (Bornstein, 1991), posiblemente se asocie con la disfunción inhibitoria. Channon et al., (2003) refiere dificultades del control inhibitorio. Estudios recientes han reportado alteraciones leves en el control de interferencia e inhibición motora. (Channon et al, 2009) y un tiempo de reacción más lento con respecto a los controles (Eichele, et al, 2009). Müller, et al, (2003) encuentra un déficit en el automonitoreo y detección de errores.

La evidencia de déficit en la memoria visual fue reportada por Watkins et al. 2005, quienes refieren que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette tienen alteraciones en la memoria de reconocimiento espacial. Otro estudio encontró bajo rendimiento en una tarea de evocación de diseños en una muestra de adolescentes. (Sutherland, Kolb, Schoel, Whishaw, & Davies, 1982). Bornstein, (1991) reporto que adultos con Trastorno de Gilles de la Tourette presentan dificultad en la subprueba de memoria lógica de la Escala de Memoria de Weschler. Channon, et al., (2003) observaron en una muestra de adultos con Trastorno de Gilles de la Tourette simple dificultades de la memoria específicamente en el uso de estrategias para codificar o recuperar información; al evaluar la memoria de forma inmediata y diferida.

En una investigación realizada por Stebbins et al, (1995) en adultos con Trastorno de Gilles de la Tourette sin TDAH, encontraron déficits en el uso de estrategias de evocación y memoria procedimental. Sin embargo, tuvieron buen desempeño en pruebas que evalúan memoria inmediata y semántica.

Varios estudios neuropsicológicos han sugerido alteraciones en algunas funciones cognitivas realizadas en el hemisferio derecho. Los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette tienen deficiencias para dibujar y recordar figuras geométricas complejas. Se ha evidenciado bajo rendimiento en la figura compleja de rey, incluso en pacientes con puntuaciones de CI verbales superiores. Sutherland, Kolb, Schoel, Whishaw & Davies (1982) (como se cita en Kolb & Whishaw, 2006). Las dificultades visuoespaciales en los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, también se observan en su vida cotidiana, ya que, tienen dificultades para recordar la ubicación de las cosas (Kolb & Whishaw, 2006). También, se ha reportado que los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette muestran déficit en habilidades de integración visomotora (Brookshire, Butler, Ewing-Cobbs & Fletcher, 1994). Algunos estudios han indicado que es poco probable que el déficit de los pacientes se deba a la comorbilidad (Bloch, Sukhodolsky, Leckman, & Schultz, 2006; Schultz et al, 1998). El bajo rendimiento en tareas de integración visomotriz puede reflejar déficit en las habilidades perceptuales y motrices. En un estudio de gemelos monocigóticos, encontraron que la severidad del tic se asocia con un menor rendimiento en tareas de percepción de rostros. Sin embargo, los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette no mostraron déficit en tareas de diseño de bloques, y el TDAH comórbido influyo en el rendimiento de algunos pacientes (Randolph, Hyde, Gold, Goldberg & Weinberger, 1993). Ferrari, Matthews, & Barabas, 1984 reportan que los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette también presentan dificultades, en pruebas de percepción visuomotriz libre.

En algunos estudios neuropsicológicos se presentan posibles factores de confusión que puede ayudar a explicar el rendimiento inconsistente de los pacientes en diferentes tareas neurocognitivas en el mismo dominio. Un posible factor es la severidad de los tics puesto que son variables en el TGT, y pueden influir en el rendimiento cognitivo. Sin embargo, algunos

estudios sugieren que cambios compensatorios en el funcionamiento neurológico pueden derivar de la supresión del tic. De hecho, Bornstein, (1991) reporto que la presencia de anormalidades neuropsicológicas en TGT pueden estar inversamente relacionadas con la severidad del síntoma.

La influencia general de la edad en el rendimiento neuropsicológico en TGT es difícil de determinar, la mayoría de investigaciones han estudiado niños y adolescentes, relativamente muy pocas han incluido muestras de adultos. Channon, Gunning, Frankl & Robertson (2006) sugirieron que, puede ser más fácil detectar déficit en TGT "sin complicaciones" en niños, que en adultos. Esto debe ser por una serie de razones. Primero, una mayor severidad de los síntomas en pacientes más jóvenes puede reflejar una mayor disfunción frontoestriatal que lleve a una discapacidad cognitiva más significativa. Segundo, el efecto del TDAH puede ser más marcado en muestras de niños con TGT, ya que es probable que muchos pacientes con este trastorno comórbido muestren mejoría con la edad. Tercero, se ha sugerido que los mecanismos compensatorios (neurales) pueden desarrollarse con la edad y mejorar el rendimiento en ciertas tareas tales como las que comprometen la inhibición de la respuesta.

Otros factores potencialmente importantes, como el uso de medicamentos, puede no ser evaluado, algunos estudios han excluido sujetos que estén tomando medicamentos. Inicialmente, la medicación podría bien aumentar o disminuir el rendimiento. Borstein, (1991) reportó que el uso de medicación puede estar asociado con un bajo rendimiento en la medida de inteligencia verbal, aunque este hallazgo no se consideró significativo. Otros estudios, sin embargo, no encontraron efecto de la medicación en el rendimiento neuropsicológico (Ferrari, Matthews & Barabas, 1984; Borstein & Yang, 2001)

Muchos investigadores no han reconocido la importancia potencial de condiciones comórbidas. Existe una mayor evidencia del impacto de la presencia de comorbilidad TDAH o TOC en el rendimiento de los niños con TGT y a menudo muestran mayores déficits neuropsicológicos. El TOC se puede asociar con alteraciones de la memoria y déficit inhibitorio. Los estudios han mostrado que, en pacientes con TGT y TDAH comórbido puede exacerbar las dificultades en memoria, inhibición, integración visomotora, planeación y

multitarea, mientras que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette sin comorbilidad TDAH pueden presentar alteraciones leves. (Poysky, Khan, Krull & Jankovic, 2006; Verte, et al., Sergeant, 2005).

Actualmente, algunas investigaciones han mostrado interés por buscar marcadores de riesgo clínicos en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette. Durante la revisión bibliográfica no se encontró evidencia, ni aproximación teórica referente a endofenotipos neurocognitivos. Por lo tanto, la presente investigación resalta la importancia de implementar marcadores de vulnerabilidad en el campo de la neuropsicología con el fin de no conformarse con el diagnóstico dicotómico, para sustituirlo por alteraciones fenotípicas más específicas, relacionadas de forma directa con los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al trastorno de Gilles de la Tourette. Los endofenotipos aumentan el poder de los estudios geneticomoleculares, al reducir la heterogeneidad del fenotipo e identificar individuos susceptibles en población sana.

2.2 JUSTIFICACIÓN

El Trastorno de Gilles de la Tourette es un trastorno neuropsiquiatrico, de elevada incidencia de ostracismo social y retraimiento. Aún en Colombia no hay suficiente información epidemiológica del TGT esto debido a las confusiones diagnosticas y clínicas. Como consecuencia de la baja prevalencia, la mayoría de pacientes han convivido con altos índices de error diagnóstico, esto puede explicarse por la complejidad del trastorno, la percepción equivocada de las manifestaciones clínicas y la comorbilidad asociada. Asimismo, el desconocimiento o falta de experiencia de médicos, psicólogos, psiquiatras y neurólogos. Igualmente, los profesionales de la salud pública y de la investigación en servicios de salud tienen dificultades para planificar los servicios necesarios para enfermedades de baja prevalencia, puesto que carecen de indicadores adecuados. (Martínez & Avellaneda, 2002).

Además, muchos pacientes nunca consultan, cuando el TGT es de leve intensidad, influyendo significativamente en la determinación y detección del cuadro a nivel poblacional, aproximadamente el 30% de las personas afectadas no reconoce por sí mismos la presencia de tics. (Miranda, 2000). Por otro lado, el 90% de los adultos sigue manifestando tics. Además, la mejoría de los tics no se relaciona con la aplicación de medicaciones: se ha comprobado que sólo el 13% de los adultos recibe medicación para los tics, mientras que se trata al 81% de los niños (Castroviejo, 2004).

Por otra parte, las instituciones de educación superior no prestan mucho interés por el Trastorno de Gilles de la Tourette aproximando su enseñanza de manera tangencial y un tanto superficial, ya que se le da mayor énfasis a las enfermedades más conocidas, sin tener en cuenta, que el TGT, por ser menos común no es menos importante. (Leal & Mejía, 2003). No obstante, el Trastorno de Gilles de la Tourette constituye una entidad neurológica, comportamental y cognitiva, que tiene un lugar firme en la nosología neuropsiquiátrica. Ha despertado gran interés en la comunidad científica internacional y de varios investigadores a nivel nacional, estableciendo una fuerza impulsora en la clínica. El progreso en la investigación ha sido extraordinario, los diferentes aportes y hallazgos han aumentado la comprensión del trastorno a nivel social, genético, ambiental, neurobiológico y clínico.

Los avances más recientes en el conocimiento del Trastorno de Gilles de la Tourette proporcionan un modelo de trabajo que puede servir como paradigma para otros trastornos neuropsiquiátricos de inicio en la edad infantil: una vulnerabilidad determinada genéticamente, con aparición dependiendo de la edad, síntomas que reflejan los factores madurativos, dismorfismo sexual, con fluctuaciones en la intensidad de los síntomas dependiendo del estrés, y con una aparente influencia del entorno sobre la expresión fenotípica del genotipo subyacente. (Wiener & Dulcan, 2006). A pesar de los diversos aportes científicos, faltan entidades que promuevan la educación a pacientes, familiares, educadores y a la comunidad médica con el fin de mejorar el nivel de vida y reducir la demora en el diagnóstico. Es importante promover la comprensión del Trastorno de Gilles de la Tourette y los efectos colaterales de la medicación en el rendimiento de tareas cognitivas o laborales. Deben implementarse programas de promoción, ya que coexiste un riesgo alto de autoagresión y suicidio.

El impacto de los síntomas sobre el concepto que el paciente tiene de sí mismo, las relaciones con la familia y los amigos, la participación en clase o en el medio laboral, se deben evaluar para conocer los puntos fuertes y débiles tanto del paciente como de su familia (Wiener & Dulcan, 2006). Las dificultades a las que se enfrentan varían según los cambios en las manifestaciones del trastorno y las vicisitudes del desarrollo normal. Debido a que el síndrome de Gilles de la Tourette es una enfermedad crónica, la disponibilidad continuada de apoyo por parte del clínico representa una ventaja importante para el paciente como para su familia en lo relativo a la anticipación y al control de las dificultades. (Wiener & Dulcan, 2006).

Los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette muestran frecuentemente alteraciones en diversos aspectos neuropsicológicos, en el contexto escolar, estas dificultades se manifiestan a menudo en problemas con la escritura, en un discurso desorganizado, dificultades para copiar figuras y modelos. Abwander, et al, (1996) publican que el 46% de pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette tienen problemas escolares, con un menor rendimiento en distintas áreas del aprendizaje. Varios estudios refieren que el 33% de los pacientes ha necesitado clases de apoyo, y el 26,4% ha repetido algún curso; los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette presentan una probabilidad cinco veces mayor de necesitar una educación

especial que el resto de la población, el 26% tiene mal rendimiento escolar y, efectivamente se relaciona con trastornos comórbidos. (García, Carrera, Martínez, Garaizar & Prats, 2003; Comings, & Comings, 1987). Los adultos con TGT, tienen dificultades para encontrar o mantener un trabajo debido a que los tics y trastornos asociados interfieren en su capacidad laboral. (Woods et al, 1999). Por lo tanto, requiere especial atención, puesto que, los efectos psicosociales y neurocognitivos asociados interfieren en el contexto escolar, laboral, social y familiar. (García et al, 2003).

Diversos estudios neuropsicológicos afirman que el TGT presenta alteraciones en el procesamiento atencional, en adición serial, atención sostenida, rendimiento continuo y atención dividida. A nivel del funcionamiento ejecutivo se han sugerido dificultades para formular estrategias, resolver problemas, fallas en el automonitoreo y en memoria operativa, déficit inhibitorio asociado a su vez por una dificultad en el control de interferencia e inhibición motora. Bajo rendimiento en tareas de evocación de diseños. Dificultades específicamente en el uso de estrategias para codificar o recuperar información.

Varias investigaciones han indicado alteraciones para dibujar y recordar figuras geométricas complejas. Bajo rendimiento en la figura compleja de rey, incluso en pacientes con puntuaciones de CI verbales superiores. Además, se ha reportado que los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette muestran déficit en habilidades de integración visuomotriz. El bajo rendimiento en tareas de integración visuomotriz puede reflejar déficit en las habilidades perceptuales y motrices.

Muchas de las dificultades de la atención, función ejecutiva y habilidades visuoconstruccionales en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette se correlacionan con la presencia de TOC y TDAH. La realización de esta investigación permite hacer un análisis detallado del rendimiento en las pruebas de atención, habilidades visuoconstruccionales y funcionamiento ejecutivo, comparando su ejecución ante la presencia de la comorbilidad. Con base a que el Trastorno de Gilles de la Tourette es una entidad clínicamente heterogénea, con alteraciones que sugieren una disfunción cerebral amplia y compleja, lo cual apoya la necesidad de un enfoque multidisciplinario para su evaluación. En este contexto, los aportes de los

endofenotipos pueden contribuir de manera importante, conjuntamente con los estudios clínicos a la comprensión del funcionamiento neurocognitivo desde una perspectiva genética. Puesto que, no hay hasta el momento estudios que evalúen el funcionamiento neurocognitivo de pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette en Colombia. Tampoco, se han establecido marcadores cerebrales cognitivos intermedios de disfunción cerebral o ningún gen aislado que explique la manifestación del síndrome o represente marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de la enfermedad. Por tanto, este estudio ofrece alternativas diagnosticas para delimitar la comorbilidad y delinear los síntomas neurocognitivos en el espectro clínico de la enfermedad.

En este sentido, caracterizar los endofenotipos asociados al Trastorno de Gilles de la Tourette mediante el uso de pruebas neuropsicológicas, permitirá lograr avances en el desarrollo de medidas diagnósticas, terapéuticas, e incluso preventivas, que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

Establecer los endofenotipos neurocognitivos candidatos en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette de la población Antioqueña.

Objetivos específicos:

- Describir el desempeño neurocognitivo de la atención, habilidades visuoconstruccionales y función ejecutiva en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette.

- Comparar las características neurocognitivas de pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette con respecto a familiares no afectados y un grupo control sin alteraciones neuropsiquiátricas o trastornos cognitivos asociados.

- Identificar las variables neurocognitivas potencialmente informativas para delinear un endofenotipo neurocognitivo asociado al Trastorno de Gilles de la Tourette de la población Antioqueña.

4. Propósito de la investigación:

El propósito de esta investigación es analizar, desde una perspectiva correlacional, las ejecuciones en pruebas de la atención, habilidades visuoconstructivas y función ejecutiva a pacientes con diagnóstico Trastorno de Gilles de la Tourette y la comorbilidad coexistente en una familia multigeneracional de la población Antioqueña. Igualmente, establecer los endofenotipos neurocognitivos candidatos con el fin de identificar, describir las repercusiones de la disfunción cerebral y visualizar la capacidad de detección de los genes que predisponen a la aparición del trastorno. Determinar los marcadores neurocognitivos intermedios, son de gran utilidad clínica en pacientes con evidencia de alteraciones cognitivas, puesto que, permiten una mejor definición de los criterios diagnósticos neuropsicológicos y los mecanismos genéticos subyacentes de la enfermedad.

El Trastorno de Gilles de la Tourette tiene un potencial hereditario que presenta un riesgo en familiares no afectados mucho más elevado que en la población general. Teniendo en cuenta, que los endofenotipos o fenotipos intermedios son rasgos objetivos, hereditarios, cuantitativos previstos para representar el riesgo genético. Se pretende validar los indicadores de heredabilidad y especificidad mediante la recolección de familiares no afectados e individuos controles. Se supone que los modelos endofenotípicos de las enfermedades ayudan a clarificar la clasificación diagnóstica y la comprensión etiológica de los trastornos cerebrales complejos.

En esta investigación se pretende, incluir factores de confusión y limitación de variados estudios, como es la presencia de la comorbilidad, la severidad de los tics, la inclusión de criterios como los efectos del medicamento mediante el rendimiento de las diferentes pruebas neuropsicológicas específicamente de la atención, habilidades visuoconstruccionales y función ejecutiva. Al integrar este tipo de variables es posible hacer un análisis clínico, de los diferentes fenotipos subyacentes en el Trastorno de Gilles de la Tourette.

Finalmente, se propone a futuras investigaciones relacionar y comprender los diferentes elementos que confluyen en la determinación del trastorno en el contexto educativo y social.

5. MARCO TEORICO

5.1 Trastorno de Gilles de la Tourette.

El Trastorno de Gilles de la Tourette es una enfermedad hereditaria neuropsiquiátrica, de inicio frecuente en la infancia y se caracteriza por un curso fluctuante de múltiples tics motores y tics verbales. Los tics motores simples, principalmente los faciales, son de aparición temprana, luego se da paso a una marcada actividad incontrolada de tics múltiples. (Sell, 2000; Cornelio, 2008). Además, puede asociarse a una grave patología comórbida (trastornos del comportamiento (56,1%), impulsividad, déficit de atención e hiperactividad (40 al 50%), síntomas obsesivo – compulsivos (32 al 67%), trastornos de oposición y provocación, comportamiento autolesivo (60%), etc. que producen en los pacientes graves problemas sociales. (García, Perea, Romero, Rivas, Ruiz, Oviedo, & Mulas, 2008; Mathews, Waller, & Glidden, 2004; Calderón & Calderón, 2003).

5.1.1 Prevalencia

Este trastorno se presenta en diferentes grupos étnicos y niveles socioeconómicos. En las diferentes publicaciones epidemiológicas, se estima cifras de prevalencia entre 0,4% y 3,8% para jóvenes entre las edades de 5 y 18 años. Se ha propuesto el 1% como una cifra representativa de prevalencia global internacional. (Robertson, 2008.). En los Estados Unidos la prevalencia estimada es de cinco casos por cada 10.000 personas, (Oviedo, 2004). Del 4 al 23% de los niños presenta tics antes de la pubertad. Son más frecuentes en varones con una proporción de 3 o 4 veces más que las mujeres. Se estima cifras entre 2,8 y 2,9 en niños en edad escolar. (Castroviejo, 2004). El 5% de los adultos tiene historia de tics transitorios, la mayoría de tics persisten desde la infancia y el 0,5% presenta tics motores. Posiblemente, algunos sujetos manifiesten tics d*e novo o* hayan olvidado haberlos presentado durante su infancia. (Tijero, Gómez, & Zarranz, 2009).

5.1.2 Criterios diagnósticos.

El diagnóstico del Trastorno de Gilles de la Tourette es completamente clínico, se basa en la historia y observación de los síntomas, los tics deben ser vistos por el examinador durante el proceso de evaluación o ser registrados en un video. (Jankovic, 2002). No obstante las pruebas neuropsicológicas son inespecíficas, a pesar de mostrar anomalías. Los estudios por neuroimágen son normales. La escanografía y el EEG no son de utilidad para el diagnóstico y no hay un análisis de laboratorio específico. (Fejerman & Fernandez, 2007). Es importante realizar un estudio completo, incluyendo la evaluación de la conducta general, la patología coexistente y una historia de antecedentes familiares. El examen neurológico permite descartar otros trastornos motores. Es útil disponer de información con respecto al rendimiento académico, intensidad de los tics, habilidades sociales y la capacidad de asertividad. Se debe valorar la autoimagen, la actitud ante bromas y exclusión social. Así como, la psicopatología familiar y los factores de tensión. (Hales & Yudofsky, 2005).

"Los criterios diagnósticos actuales para el TGT son: Aparición de uno o más tics motores y fónicos presentes en un paciente, aunque no necesariamente de modo simultáneo; los tics pueden presentarse varias veces al día, diariamente o bien de forma intermitente, en el transcurso de más de un año, y durante ese tiempo nunca existe un período libre de tics superior a 3 meses consecutivos; las manifestaciones varían en número, frecuencia, tipo y localización anatómica y en el grado de severidad; la manifestación sindromática podría desaparecer durante semanas o meses; las alteraciones inician antes de los 18 años de edad, no se deben a los efectos fisiológicos directos de un fármaco o de una enfermedad médica; el Trastorno provoca un notable malestar o deterioro significativo social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo". (American Psychiatric Association, 1994).

5.1.3 Neurobiología del Trastorno de Gilles de la Tourette.

Diversos estudios refieren al Trastorno de Tourette como una alteración de la inhibición motora, que parece radicar en la disfunción de los ganglios basales y los circuitos talamocorticales relacionados con ellos. (Leckman, 2002; Castroviejo, 2004; Stern, Blair &

Peterson, 2008). La hiperactividad de las vías corticoestriado-talamocorticales pueden conducir a la desinhibición motora, manifestándose como tics y compulsiones, y a nivel del circuito límbico y frontal se expresa como parte de los síntomas obsesivos y trastorno de la atención. (Tijero et al, 2009). Braun, et al, 1995 encontró una correlación entre la actividad de la Corteza orbitofrontal bilateral, el putamen y la gravedad de los síntomas con el comportamiento de los adultos TGT y el pobre rendimiento en pruebas neuropsicológicas de atención incluyendo retención de dígitos, dígito símbolo, y tiempo de reacción, y tareas de cancelación de letras asociándose con una mayor actividad en estas regiones. Estos resultados sugieren que la hiperactividad en el putamen está asociada con la severidad de TGT.

Por otro lado, el estriado se considera importante en la fisiopatología del Trastorno de Gilles de la Tourette. Estudios de neuroimagen indican una asimetría del cuerpo estriado. (Mink, 1993, 1996). Los daños en el estriado pueden dar como resultado la disfunción de los circuitos frontoestriatales que se forman a través de conexiones entre el estriado y las diferentes regiones de la corteza frontal. Tres circuitos frontoestriatales localizados en las regiones del córtex frontal posiblemente participan en las funcionamiento cognitivo y son el circuito orbitofrontal lateral, el circuito prefrontal dorsolateral, y el circuito cingulado anterior; la disfunción de estos circuitos puede llevar a alteraciones cognitivas.

El circuito prefrontal dorsolateral que conecta las áreas 9 y 10 de Brodmann con la parte dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado, está implicado en las funciones ejecutivas, flexibilidad cognitiva, planeamiento motor, memoria y procesos atencionales; El circuito orbitofrontal lateral se origina en la corteza prefrontal inferolateral y se proyecta al caudado ventromedial, su disfunción se asocia con déficit en el fortalecimiento y en tareas de inversión del aprendizaje; el circuito cingulado anterior (límbico) alrededor del giro cingulado anterior, se proyecta al estriado ventral (tubérculo olfatorio, núcleo accumbens y región ventromedial del caudado y el putamen), recibe conexiones adicionales de la amígdala, hipocampo y corteza endorrinal y perirrinal, es importante para el monitoreo, resolución de problemas y se activa durante tareas que implican inhibición de la respuesta. Otros circuitos en las vías corticoestriadas que también conectan la corteza cerebral con el estriado son el circuito motor que se inicia en la corteza motora suplementaria y se proyecta al putamen en una distribución

somatotópica, se considera origen potencial de los tics motores y el circuito oculomotor (origen potencial de los tics oculares), conecta los campos oculares frontales con la región central del núcleo caudado. (Cornelio, 2008; Eddy, Rizzo & Cavanna, 2009; Cavanna, Eddy & Hugh, 2009)

Diversos estudios revelan una correlación entre el tic y la actividad de la corteza cerebral, muestran un aumento de la actividad metabólica en la corteza asociativa (área lateral premotora y área motora suplementaria) y la región mesencefálica. (Cornelio, 2008; Tijero, 2009).

Asimismo, investigaciones revelan una prominente actividad relacionada con el tic en el área motora primaria y el área de Broca. (Cornelio, 2008; Tijero, 2009). Las áreas motoras secundarias se activan constantemente para la iniciación del movimiento y mantienen un estado metabólico tanto en reposo como en movimiento, el cual, puede ser una posible causa de los tics. Los tics implican una red en la que participan el sistema motor, paralímbico, premotor y frontosubcortical ejecutivo, mientras que la supresión voluntaria del tic involucra cambios significativos en la actividad de los ganglios basales, el tálamo y las áreas corticales asociadas. (Castroviejo, 2004; Peterson, Skudlarski & Anderson, 1998).También, se ha evidenciado una disminución de la actividad metabólica en el núcleo caudado y el tálamo. Esto puede explicarse por una disminución de la actividad en la vía indirecta del circuito motor, que daría como resultado una reducción de la actividad del núcleo subtalámico. En la mayoría de los casos, se acompaña de asimetrías anormales y de una reducción del volumen del núcleo caudado, el putamen y el pálido. (Cornelio, 2008).

Se ha observado en estudios post-mortem y en imágenes de resonancia magnética volumétrica un aumento del tamaño de la región prefrontal dorsolateral e incremento de la sustancia blanca en el lóbulo frontal derecho, hipoplasia de determinadas áreas en los ganglios basales como el núcleo caudado, y de otras estructuras como el cuerpo calloso. (Braun et al, 1995; Cornelio, 2008; Tijero, 2009). De igual manera, otras investigaciones han reportado aumento del volumen global de las regiones prefrontal dorsolateral en niños con TGT. Este aumento de volumen es inversamente relacionado con la severidad de los tics de tal manera que

los pacientes con mayor volumen prefrontal muestran una disminución en la severidad de los tics. Por otro lado, el volumen del cuerpo calloso (CC) es reducido en niños, se correlaciona inversamente con el volumen prefrontal, y se relaciona positivamente con la severidad de los tics Es probable que estos hallazgos de un aumento del volumen prefrontal y disminución del tamaño cuerpo calloso representan un mecanismo de compensación desarrollado en los niños con TGT con el fin de facilitar la supresión de los tics. No obstante, los adultos que muestran disminución del volumen prefrontal dorsal y aumento del cuerpo calloso se asocian con la persistencia de los síntomas hasta la edad adulta (Peterson, et al 2001; Plessen, et al 2004; Spessot, Plessen & Peterson, 2004; Margolis, Donkervoort, Kinsboarne, & Peterson, 2006).

Otro factor importante en la fisiopatología de los tics es la hiperactividad dopaminérgica; (Cornelio, 2008). En estudios experimentales se ha demostrado una mayor liberación de dopamina en el putamen de adultos con Trastorno de Gilles de la Tourette, aumento de la función presináptica de la dopamina. Al igual que, una regulación anormal de la liberación y captación de dopamina. En particular, aumento de la captación de los receptores dopaminérgicos D2 en la región del núcleo caudado. (Tijero, 2009).

En el momento, se ha evaluado la asociación del TGT con polimorfismos en genes candidatos entre los que se hallan los receptores de la dopamina (*DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5*) y genes noradrenérgicos (*ADRA2A, ADRA2C, ADRA1C* y *DBH*) y serotoninérgicos (*5HTT*), para la mayoría de los cuales se ha descartado un efecto mayor en la susceptibilidad al Trastorno. (García, et al, 2006). También se han descrito alteraciones, colinérgicas, gabérgicas y peptidérgicas. (Castroviejo, 2004).

5.1.4 Aspectos Genéticos

Los análisis de segregación, fueron realizados con la finalidad de obtener más información sobre el modo de transmisión de esta enfermedad. Se ha incluido estudios en gemelos y en familias, sugiriendo por tanto, que familiares de primer grado de individuos con Trastorno de Tourette tienen un riesgo de 10 a 100 veces mayor de desarrollar la enfermedad, en relación a la población general (Pauls, Raymond & Stevenson, 1991). La tasa de

concordancia en gemelos es muy elevada (53%) en comparación con gemelos dicigóticos (8%); si se acepta la presencia de tics en el otro gemelo, entonces la tasa de concordancia de gemelos monocigóticos aumenta hasta el 77% - 94% en comparación con el 23% en gemelos dicigóticos. (Price, Kidd, Cohen, Pauls, & Leckman, 1985). No obstante, la presencia de discordancia entre los gemelos monocigóticos respecto a la presencia o a la gravedad de los tics también indica que hay factores no genéticos que desempeñan un papel en la determinación de la expresión fenotípica de la supuesta vulnerabilidad genética frente al Trastorno de Gilles de la Tourette (Wiener, & Dulcan, 2006).

Es posible que dos o más genes susceptibles o modificados (posiblemente cada uno confiere un grado diferente de vulnerabilidad) interactúan en la misma persona afectada. Más importante aún, es muy probable que no todos los pacientes sean portadores de TGT- la misma susceptibilidad genética varia y tienen el mismo riesgo genético para el TGT, en cuyo caso podría haber heterogeneidad genética (diferentes loci en el genoma aumenta la susceptibilidad en diferentes personas con TGT) y / o heterogeneidad alélica (diferentes variantes genéticas en el mismo locus involucra la susceptibilidad). (Dìaz & Rouleau, 2008).

Varios estudios han sugerido que el TGT y un espectro de trastornos relacionados que incluyen Trastornos por Déficit de Atención con Hiperactividad, TOC, Tic Motores (TM) y Tics Fónicos (TF). Familiares de personas con TGT presentan una frecuencia significativamente más alta de depresión, trastorno bipolar, trastorno del aprendizaje y alteraciones conductuales; por lo tanto, un mismo gen con diferente expresión y penetrancia puede ser el causante de los tics y los trastornos asociados (García, et al, 2006; Tijero, et al, 2009). Por lo tanto, en el Trastorno de Gilles de la Tourette influyen las interacciones entre factores genéticos, factores epigenéticos, ambientales y que puede afectar la penetrancia y el modo de herencia estimada. (Hemmings, Kinnear, Lochner, 2004; Dìaz & Rouleau, 2008; García, et al, 2006).

5.1.5 Condiciones comórbidas

"La presencia de tics puede observarse en una variedad de trastornos psicopatológicos tales como los trastorno de ansiedad, del estado del ánimo (depresivos y bipolares), del aprendizaje lectoescritura y cálculo, los problemas de conducta, la dificultad en el control de impulsos, y los trastornos de la personalidad, suelen ser más frecuentes en estos pacientes que en la población general.

Los comorbilidad que con mayor frecuencia presentan los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette son el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno obsesivo compulsivo y hay consenso en considerarlos parte integral del TGT. "Los avances en la investigación neurocientifica a través de estudios epidemiológicos, familiares, neuroquímicos, y de las imágenes cerebrales ofrecen pautas que indicarían caminos fisiopatogènicos compartidos para esta triada sintomática". (Joselevich, Bernaldo, Moyano, Osvaldo, 2007).

Trastorno o Comportamientos Obsesivo Compulsivos

El comportamiento obsesivo compulsivo está fuertemente asociado con los tics y puede manifestarse varios años después del inicio de los tics, comúnmente durante la etapa temprana de la adolescencia. Las obsesiones se definen como ideas, pensamientos generadores de ansiedad, o impulsos recurrentes que son persistentes e inoportunos. Los síntomas obsesivos incluyen sensaciones de sentirse incompleto y necesidad de simetría o temores. Las compulsiones son comportamientos repetitivos, con propósito, generalmente ejecutados en respuesta a una obsesión, ante una determinada situación subyugante o forma estereotipada. Los comportamientos obsesivos compulsivos se tornan en un trastorno obsesivo compulsivo cuando impacta significativamente las funciones cotidianas y las actividades sociales. (Calderón & Calderón, 2003).

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

"Se caracteriza por una habilidad disminuida para mantener la atención, hiperactividad e impulsividad. El DSM-IV incluye tres subtipos: predominantemente inatento, predominantemente hiperactivo/impulsivo y un tipo combinado. El diagnóstico requiere una edad de inicio antes de los siete años, la presencia de síntomas en dos o más ambientes y una clara evidencia de impedimento clínico significativo en el funcionamiento social, académico u ocupacional". (Calderón & Calderón, 2003).

5.2 Endofenotipos.

Los adelantos en los ámbitos de la genética molecular, las neurociencias cognitivas y la neuroimagen han permitido la elaboración de posibles endofenotipos que han abierto nuevas vías de investigación. Por lo tanto, los endofenotipos corresponden a las alteraciones en las funciones bioquímica, neurofisiológicas, neuroanatòmicas o cognitivas que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad, y son la expresión de la vulnerabilidad. Por consiguiente, se considera a los endofenotipos como un elemento importante para comprender como los genes de susceptibilidad pueden aumentar el riesgo de enfermedad. Los endofenotipos o fenotipos intermedios, han sido descritos como componentes que no son vistos a simple vista a lo largo del camino entre la enfermedad y el genotipo. Cuando los genes específicos de una enfermedad han sido identificados, los endofenotipos pueden señalar los caminos neurales por lo que genes concretos contribuyen a la responsabilidad del trastorno. (Buckley & Mesias, 2007).

Para validar un endofenotipo se requiere de un mecanismo bioquímico, neurofisiológico, neuroanatòmico o neuropsicológico, la enfermedad o trastorno a estudiar debe cumplir con los criterios de heredabilidad, estabilidad, especificidad y replicabilidad. La susceptibilidad genética depende de la proximidad del parentesco, es decir, entre más cercano el vínculo con el individuo afectado mayor probabilidad de presentar la enfermedad; cuanto más grave sea la enfermedad y cuantos más individuos afectados haya en las familias mayor riesgo de manifestarla. La heredabilidad puede calcularse utilizando una correlación entre individuos

afectados y sus familias. Se recomienda hacer los cálculos de heredabilidad entre individuos de diferente parentesco. Para evaluar la estabilidad de un marcador de vulnerabilidad se debe verificar que el endofenotipo este antes, durante y después de los episodios agudos de la enfermedad y el efecto de la medicación no debe desaparecer. Se requieren individuos controles para la especificidad de un endofenotipo. Finalmente, la replicabilidad se logra en la medida en que los endofenotipos sean fácilmente medibles y que existan estrategias estándar para su evaluación.

En conclusión, los endofenotipos son la manifestación de la vulnerabilidad de la enfermedad en varios aspectos dentro del perfil fisiopatológico de la enfermedad, y que por lo tanto, permiten una mejor aproximación a la comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes. La validación de un endofenotipo requiere gran trabajo, pero su aporte al aumento de poder de los estudios en genética justifica su exploración. (Miranda, Jaramillo, Valencia, Ospina, 2003).

5.3 Modelo neuropsicológico neoconexionista

El modelo neoconexionista supone que en el cerebro no existe una parte encargada de un tipo específico de procesamiento, sino que la actividad cerebral tiene carácter global, en el cual se constituyen redes neuronales como sistemas dinámicos y autoadaptativos capaces de procesar información a través de unidades que reciben señales de entrada, unidades de almacenamiento de la información y unidades de salida a partir de la información de entrada, la información almacenada y los mecanismos de cómputo. Dada esta suposición de que los fenómenos mentales y la conducta son consecuencia de elementos internos al sujeto, el neoconexionismo considera adecuada la explicación cuando la red que construye es capaz de realizar, a partir del vector de entrada, los distintos cómputos que provocan el vector de salida deseado (Klein y Doane, 1994).

El neoconexionismo utiliza redes neuronales para comprender y explicar la vida psíquica, cognitiva y la conducta. Así, las redes neuronales son un conjunto de unidades, cuya función es realizar cálculos con las entradas que reciben y producir la información que envían a

las unidades con las que están conectadas. Se interconectan masivamente y mediante conexiones que las asocian con un valor de fuerza del trazo o peso de la conexión, permitiendo acomodar de modo cada vez más perfecto la información de entrada a la salida requerida. Las redes neuronales son capaces de procesar, almacenar información y generar fenómenos psicológicos (percepción, atención, memoria, etc.). El procesamiento y almacenamiento de la información se realiza de forma paralela y distribuida. Existen reglas o funciones que computan la información en distintos niveles del procesamiento (para la modificación del nivel de activación a partir de las entradas, para la producción de la salida a partir del nivel de activación). (Pitarque & Algarabel, 1989)

Los conceptos básicos del neoconexionismo son el procesamiento diferencial de la información por parte de cada uno de los hemisferios cerebrales (reconsideración del concepto de dominancia cerebral). Cada hemisferio emplea una estrategia o modo cognoscitivo para interpretar un estimulo determinado. El Hemisferio izquierdo (HI) lo hace de las partes del todo, es analítico, realiza un procesamiento serial, secuencial, simbólico; es proporcional y temporal. Procesa información verbal, lógico-lingüística, y el hemisferio derecho (HD) procesa la información espacial, musical, atencional y emocional. El HD lo hace del todo a las partes, en paralelo, es sintético, atemporal, gestáltico, holístico y espacial. (Ardila, 1991; Ardila 1995).

Finalmente, la organización funcional del cerebro se concibe como una combinación dinámica de sistemas complejos de áreas cerebrales y múltiples interconexiones con fines específicos e inespecíficos. (Ardila, 1995). En el Trastorno de Gilles de la Tourette, se afecta la neurofisiología de algunas estructuras a nivel cortical y subcortical. Se ha documentado alteraciones neurobiológicas que al parecer explican la sintomatología que genera los tics en estos pacientes, abarcan alteraciones en el circuito corticoestriado talamocortical, circuito motor, circuito oculomotor, hiperactividad dopaminérgica y fallas en otros neurotransmisores. Los daños en el estriado pueden dar como resultado la disfunción de los circuitos frontoestriatales, que participan en el funcionamiento cognitivo.

5.4 Neuropsicología

5.4.1 Atención

Según Posner & Rothbart, (1994) la atención es un mecanismo central del control del procesamiento de información que actúa activando o inhibiendo procesos de acuerdo a un objetivo y pueden orientarse hacia los sentidos, las estructuras de conocimiento en memoria y los sistemas de respuesta.

De igual forma, García, (1997) define la atención como un mecanismo que activa determinados procesos de funcionamiento, el cual requiere de la habilidad a través de estrategias orientadas a la optimización del uso de dichos procesos. Por lo tanto, la atención es un mecanismo que implica la activación y el funcionamiento de los procesos y operaciones de selección, distribución y mantenimiento a los estímulos y sucesos del ambiente, en los cuales el sujeto es más perceptivo, permitiéndole ejecutar una gran cantidad de tareas de forma eficaz. Adicionalmente, considera que la atención no funciona de manera aislada, sino que se relaciona directamente con los demás procesos psicológicos.

Mirsky, Anthony, Duncan, Ahem, & Kellam, (1991) refieren que la atención es un proceso cognitivo complejo y abarca diferentes subcomponentes, que se sustentan en varias regiones cerebrales e incluyen focalización/ejecución, esfuerzo, atención sostenida, vigilancia, estabilidad, alternancia o cambio y codificación. La organización del sistema atencional permite la responsabilidad compartida de los subcomponentes, esto implica una especialización flexible de las estructuras, e incluso pueden sustituirse a otras en caso de una lesión.

Por otro lado, De la Torre (2002), define que los factores determinantes de la atención son todas aquellas variables que influyen sobre el funcionamiento de los mecanismos atencionales, tales como, características físicas de los objetos, nivel de activación fisiológica, intereses, expectativas y estados transitorios.

5.4.2 Procesos implicados en el funcionamiento del mecanismo atencional:

Procesos selectivos: Es seleccionar el foco de información en presencia de otras fuentes de información ante estímulos o tareas que se seleccionan. Se activa cuando el ambiente exige dar respuesta a un sólo estimulo o tarea en presencia de otros estímulos o una tarea determinada. Por ej: Centrarse en lo que dice el profesor y no en los eventos que tiene lugar en el pasillo. (García, 1997).

Procesos de distribución: Compartir los recursos atencionales cuando se deben realizar diferentes tareas al mismo tiempo. Por ej. Al conducir: se habla con el acompañante, debe tenerse cuidado con los peatones y animales, se mira el espejo retrovisor para comprobar si alguien quiere adelantar. Hay que controlar el movimiento de los pedales y la palanca, etc. Estos procesos de distribución pueden tener las siguientes características: (Añaños, 1999):

Amplitud: Se refiere a la cantidad de información a la que se puede atender simultáneamente y al número de tareas activas al mismo tiempo. La amplitud puede limitarse, dependiendo de características como el tipo de información, el nivel de dificultad de las tareas, o el nivel de automatización.

Intensidad: Hace referencia a la cantidad de atención que se facilita ante una determinada tarea y se relacionada con los niveles de alerta y vigilancia aunque sea fluctuante, ya que puede variar en función de factores endógenos o exógenos. Añaños, (1999).

Oscilamiento o desplazamiento: Se refiere a los cambios que se producen en el objeto de la atención, principalmente cuando el sujeto tiene que realizar tareas o procesar dos o más fuentes de información al tiempo.

Procesos de mantenimiento o control: Cuando se necesita mantener la atención por un periodo de tiempo de forma prolongada, requiere amplio el control para (Ruiz – Vargas, 1993), responder a unos objetivos y requieren dirigir el pensamiento y la acción hacia una tarea. Por ej. Un controlador aéreo

5.4.3 Neuroanatomía de la atención

La atención se integra por componentes perceptivos, motores y límbicos. Ello sugiere que el sustrato neurobiológico implica estructuras como el sistema reticular activador, núcleos talàmicos, sistema límbico, ganglios basales, còrtex parietal posterior y còrtex prefrontal.

La atención es una amplia red neuronal entrelazada de estructuras subcorticales y corticales. El colículo superior, el pulvinar (tálamo), el núcleo caudado (neoestriado) y la pars reticularis de la sustancia negra constituyen las principales estructuras subcorticales relacionadas con la atención. Las conexiones del caudado a la sustancia negra, de ésta al colículo superior y de éste al tálamo conforman el circuito básico subcortical de la atención.

Las principales estructuras corticales involucradas en la atención visual incluyen las áreas visuales occipitales y visuales temporales (especialmente el córtex temporal inferior), el córtex parietal posterior, los campos oculofrontales, el córtex prefrontal lateral y el córtex cingulado. Sus principales interconexiones se sintetizan en tres circuitos: circuito occipitotemporal, o 'ventral', circuito superior u occipito-parieto-frontal o 'dorsal'. Estos circuitos constituyen los dos circuitos paralelos básicos en la percepción visual: el circuito 'ventral' para el reconocimiento visuoperceptivo de los objetos y el 'dorsal' para su reconocimiento visuoespacial y la ejecución visuomotora. El tercer circuito corresponde a las interconexiones del córtex parietal posterior, el córtex prefrontal dorsolateral y el cíngulo. Posiblemente, participa para la atención visual y la atención somatosensorial. El córtex parietal posterior, de predominio derecho, interviene en la atención selectiva y focalizada. El córtex prefrontal, lateral y medial (cingulado), desempeñaría un papel fundamental en el control voluntario de la atención.

El córtex prefrontal desempeña un importante papel en priorizar estímulos, referenciarlos a representaciones internas, dirigir apropiadamente la atención, monitorizar la secuencia temporal de acontecimientos, formular conceptos abstractos y llevar a cabo otras funciones ejecutivas. (Mesulam, 1990; González, Sánchez, & Junqué, 1997). Asimismo, los diferentes tipos de atención están regulados por tres sistemas cerebrales. Estos sistemas pueden ser explorados

clínicamente por diferentes pruebas neuropsicològicas. (Posner & Petersen, 1994; Gònzales et al., 1997).

El primer sistema es el arousal o alerta neurofisiológica, regula la atención tónica o difusa, lo que se denomina como conciencia. Integra la atención más básica y está regulado por el sistema reticular activador y sus conexiones talàmicas, límbicas, frontales y de ganglios basales. La atención de arousal corresponde a un estado de eficiencia para el procesamiento de información y/o la emisión de una respuesta. Se ha clasificado dos grados diferentes de alerta o arousal, un grado generalizado y un grado más especifico, denominado también tónico/fàsico. (Mesulam, 1985).

El segundo sistema es el "sistema de atención posterior" o de atención selectiva (Posner & Peterson, 1994), permite la orientación y localización de estímulos. De este sistema dependen los tipos clínicos atención de desplazamiento, atención selectiva y atención serial. (Garcìa et al, 1997). A nivel fisiológico se localiza en zonas del còrtex parietal posterior está implicado en la supresión de estímulos irrelevantes y potenciación de los significativos. Respecto a las diferencias hemisféricas, el còrtex parietal posterior izquierdo controla la atención perceptiva del hemicampo espacial contralateral, mientras que el còrtex parietal posterior derecho controla ambos hemicampos. (Corbetta, Kincade, Ollinger, McAvoy & Shulman, 2000; Posner & Dehaene, 1994).

El tercer sistema es el "sistema atencional anterior", que participa en la atención deliberada o atención ejecutiva, de este sistema depende la integridad de las categorías clínicas de atención dividida, atención de preparación, inhibición y atención sostenida. Predomina en el hemisferio derecho y forma parte del cingulado anterior, de las zonas prefrontales dorsolaterales y el núcleo caudado. Esta área implica también la atención visual dirigida a la acción. Por lo tanto, el sistema atencional anterior está estrechamente ligado al sistema atencional posterior a través de sus conexiones con el còrtex parietal superior y còrtex frontal prefrontal dorsolateral. (Garcìa et al, 1997).

5.4.4 Dimensiones de la atención.

Se propone varios tipos de clasificación de la atención según García, 1997; Gonzales, Sánchez, & Junqué:

La vigilia o alerta (‘arousal’): Es el nivel de conciencia, es el parámetro de la intensidad o grado de alerta.

El‘span’ atencional o amplitud de atención, suele especificarse por el número de estímulos (series de golpes rítmicos, de dígitos) que el sujeto es capaz de repetir inmediatamente, después de escucharlos, incluye varias modalidades a nivel acústico, auditivo-verbal, visuoespacial.

La ‘atención selectiva o focal’ Permite la selección o procesamiento selectivo de información o de los estímulos que se presentan en el ambiente, particularmente suele aplicarse en la atención perceptiva regulada. Selecciona el proceso y/o respuesta más adecuada, en especial cuando el medio ambiente requiere simultáneamente respuestas incompatibles. Es la actividad que controla los mecanismos para procesar parte de toda la información y/o da respuesta solo a las demandas del ambiente que son realmente útiles o importantes para el individuo.

La ‘atención de desplazamiento’ entre hemicampos visuales, es necesaria para focalizar la atención sobre un área del campo visual, desenfocar y enfocar a otra área del mismo o distinto campo visual.

La ‘atención serial’ o mecanismo atencional necesario para llevar a cabo tareas de búsqueda y cancelación de un estímulo repetido entre otros que ejercen como distractores.

La atención dividida o dual’ o compartida, se ponen en marcha ante procesos y mecanismos que el sujeto utiliza para dar respuesta ante las múltiples demandas del ambiente.

Requiere atender a todo lo que se pueda, llevar a cabo dos o más tareas al mismo tiempo, es decir procesarlas en paralelo.

'Atención de preparación' o proceso atencional para llevar a cabo una operación cognitiva, movilizando los esquemas o respuestas más apropiadas a la tarea que se debe desempeñar.

'Atención sostenida' o capacidad atencional o concentración o vigilancia, Se refiere a la capacidad de mantener el foco atencional y permanecer alerta ante la presencia de determinados estímulos durante periodos de tiempo relativamente largos y requiere de esfuerzo por parte del sujeto. Por otro lado, desde el punto de vista de algunos autores, la atención sostenida y la persistencia de la atención es lo mismo.

La 'inhibición' de respuestas automáticas o naturales, son necesarias para llevar a cabo la prueba de Stroop: inhibir la respuesta a la lectura de una palabra, que es el nombre de un color, para dar prioridad al color con la que se halla escrita.

Atención espacial: Es una forma de procesamiento de capacidad limitada que se puede distribuir de forma selectiva a lo largo del campo visual. Dicha selección posibilita que algunas áreas o localizaciones del campo visual reciban más atención que otras. (García, 1997; Gonzales, Sánchez, & Junqué, 1997)

5.4.5 Evaluación de la atención.

Es complejo evaluar los procesos atencionales, no sólo por la dificultad de separar los diferentes procesos cognitivos, sino también por la dificultad a la hora de diferenciar los elementos constituyentes en sí mismo, es decir, la falta de conocimiento del clínico acerca de la complejidad de los modelos de atención y sus componentes lo que interfiere en una evaluación acertada de los procesos atencionales y sus diferentes componentes en el ámbito clínico. (León Carrión, 1995).

Como se menciono anteriormente la atención como una función no homogénea exige evaluar los diferentes aspectos de forma sistemática. Se debe tener en cuenta, que no existe un test puro de atención, esto significa que la atención no puede medirse de forma aislada e inevitablemente los test abarcan varios aspectos de la atención. Además, de todas las funciones cognitivas la atención es la más altamente variable, por lo tanto, varios factores influirán en su desempeño, tales como fatiga, cansancio, motivación, interés, etc. (Burin, Drake & Harris, 2007). Adicionalmente dentro de la evaluación clínica se deben utilizar escalas comportamentales especiales que evalúen objetivamente conductas en el ambiente y en el hogar. Generalmente las pruebas miden: la precisión de respuesta (aciertos y errores), la duración de la respuesta y la tasa de respuesta (números de veces que bajo ciertas condiciones aparece la respuesta adecuada).

Hay diferentes pruebas neuropsicologías usadas para evaluar la atención entre las cuales se cuenta el Test del trazo (Trail making test) evalúa en la parte A las habilidades motoras, visoespaciales de búsqueda visual y atención sostenida. En la parte B, si bien un error puede hallarse entre los desempeños normales, la presencia de más de uno de ellos puede también ser reveladora, evalúa flexibilidad mental y atención dividida. Prueba de Dígitos – símbolos mide velocidad de procesamiento de información, atención sostenida. Test de Símbolos y Dígitos valora exploración y rastreo visual, atención sostenida, selectiva visual y velocidad en el procesamiento de la información. PASAT (el Paset Auditory Serial Addition Test) evalúa la capacidad y velocidad de procesamiento de la información, atención sostenida y dividida. Test de Amplitud Atencional (Dígitos) valora la capacidad de almacenamiento a corto plazo y el monto de información que puede ser procesada al mismo tiempo memoria de trabajo implicando el ejecutivo central y como tal requiriendo de la participación del control atencional o atención ejecutiva, ordenamiento de números y letras control atencional y memoria de trabajo. Para su correcta realización intervienen procesos de secuenciación, planificación, manipulación y visualización de estímulos. Test de cancelación examina búsqueda visual, activación, inhibición de respuestas, coordinación visomotora y velocidad de procesamiento de la información. Test de vigilancia y rendimiento continuo examina la capacidad de mantener y focalizar la atención. Test de Retención visual de Benton evalúa percepción visual, memoria visual, habilidades viso-construccionales, atención sostenida, resistencia a la perseveración.

Test de orientación de líneas de Benton valora los procesos viso-perceptivos mediados por el hemisferio derecho. Test de discriminacion visual de formas de Benton valora la capacidad para discriminar formas complejas presentadas visualmente. (Burin et al, 2007)

5.5 Función ejecutiva

El funcionamiento ejecutivo es una serie de operaciones mentales supraordenadas y de alto orden que dirigen la iniciación de conducta, controlando la planificación, secuenciación, dirección, pertinencia y eficacia de una determinada tarea. La función ejecutiva se encargada de las diferentes acciones necesarias para resolver problemas, establecer metas, organizar simultanea y secuencialmente, monitorizar, modificar flexiblemente, y supervisar de manera consciente y dirigida la actividad cognoscitiva. Le permite al individuo adaptarse a las diferentes situaciones nuevas que le acontecen, atender a la conducta del mismo y la habilidad de modificarla y regularla con el fin de alterar las condiciones posteriores o futuras. (Benson, 1991; Stuss, 1992; Lezak, 1995; Barckley, 1997).

Es un conjunto de habilidades cognoscitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación, la selección precisa de los comportamientos, la flexibilidad en el trabajo cognoscitivo y su organización en el tiempo y el espacio para obtener resultados eficaces en la resolución de problemas. (Pineda, 2000;). Es decir se refiere a la capacidad de dirigir, orientar, guiar, coordinar, ordenar para lograr un fin o una meta. Requiere de la verificación, autocritica y autocorrección, en caso de alejarse de la meta o de los objetivos. (Lopera, 2008).

Funahashi, (2001) refiere que la función ejecutiva es el mecanismo responsable para la acción coordinada de los diversos procesos como la atención selectiva, toma de decisiones, planificación, inhibición de la respuesta y desarrollo de estrategias. Por su parte, la memoria de trabajo permite mantener en forma temporal información y manipularla durante diversas demandas cognitivas.

5.5.1 Neuroanatomía de la función ejecutiva

La función ejecutiva es un sistema de control que posee acceso a la información tanto del medio interno del sistema como de los estímulos o sucesos externos. Es controlado por los lóbulos frontales, más específicamente por las regiones más anteriores, las áreas prefrontales, y sus conexiones recíprocas con otras zonas del còrtex cerebral y estructuras subcorticales. En los lóbulos frontales coexisten distintas características anàtomofuncionales; un sector motor, premotor, un sector paralìmbico, que se localiza en la cara ventral y medial del lóbulo frontal, y que está constituido por el còrtex cingular anterior, la circunvolución paraolfatoria y las regiones orbitofrontales posteriores. Un sector heteromodal que comprende las áreas 9, 10, 45, 46, 47 y la porción anterior de las áreas 11 y 12. (Labos & Manes, 2008).

La corteza prefrontal recibe vías aferentes de las células dopaminèrgicas en el tegmento. Esta información aferente desempeña un papel importante en la regulación del modo en que las neuronas prefrontales reaccionan a los estímulos estresantes y las emociones. La corteza prefrontal se divide en corteza prefrontal dorsolateral y corteza prefrontal orbitofrontal, el cual poseen una extensa red de conexiones aferentes y eferentes con otras áreas corticales, encaminadas a recibir información del resto de los otros lóbulos cerebrales para elaborar planes ejecutivos. Estas conexiones se dirigen principalmente a áreas premotoras, asociativas multimodales, límbicas (involucrados con los aspectos de la memoria y mecanismos de recompensa) y subcorticales como los núcleos de la base, el núcleo amigdalino, el diencèfalo y el cerebelo. (Labos & Manes, 2008; Pineda, 2000).

La corteza prefrontal dorsolateral recibe aferencias de las áreas parietales posteriores y del surco temporal superior. Además, tiene conexiones amplias con regiones a las que también se proyecta la corteza parietal posterior, como la corteza del cíngulo, los ganglios basales y el tubérculo cuadrigèmino superior. Posee conexiones reciprocas con regiones cerebrales involucradas con el control motor, en el procesamiento de estímulos sensitivos (còrtex de asociación parietal y temporal). Se encuentra conectada con áreas sensoriales y recibe información somatosensorial, visual y auditiva desde la corteza occipital, temporal y parietal

respectivamente. La clave para comprender las funciones de la corteza dorsolateral reside en su relación con la corteza parietal superior. (Labos & Manes, 2008; Kolb, & Whishaw, 2006).

Por su parte, la corteza orbitofrontal recibe aferencias del lóbulo temporal. Además, recibe conexiones desde la corteza somatosensitiva, la corteza gustativa y las regiones olfatorias de la corteza piriforme. Por lo tanto, la corteza orbitaria obtiene información de diferentes modalidades sensitivas. A su vez existe una extensa red de conexiones entre la corteza prefrontal dorsolateral y orbitofrontal que interviene en la distribución, intercambio, coordinación y regulación de la información requerida para orquestar funciones tan complejas como el comportamiento adaptativo. (Labos & Manes, 2008; Kolb & Whishaw, 2006).

Finalmente, se establece las conexiones fronto talàmicas, de tres formas diferentes, los núcleos talàmicos centrolaterales que conectan al còrtex precentral, el núcleo talamico dorsomedial con la corteza prefrontal (está implicada la memoria) y las conexiones del núcleo talàmico ventral anterior con el còrtex frontal límbico. Por lo tanto, la corteza prefrontal es fundamental para la función ejecutiva, el daño de ésta área produce déficit en el juicio, toma de decisiones y planificación. (Stuss & Benson, 1986).

5.5.2 Componentes de la Función ejecutiva

Lopera, 2008, refiere que se debería hablar de funciones ejecutivas, o del cerebro ejecutivo, porque la función rectora del cerebro es un conjunto de funciones directivas que incluyen aspectos muy variados de la programación y ejecución de las actividades cerebrales, y se constituye de los siguientes componentes:

Iniciativa, Volición, Creatividad: la habilidad para iniciar una tarea incluye aspectos como generar ideas, respuestas o estrategias de resolución de problemas. La creatividad e iniciativa es importante para planificar y programar acciones ante situaciones nuevas y necesidades adaptativas.

Capacidad de Planificación y organización: Organización implica la habilidad para ordenar información e identificar las ideas principales o conceptos claves en una determinada tarea de aprendizaje. La planificación involucra plantearse un objetivo y determinar la mejor vía para alcanzarlo. Dentro de este aspecto está contemplada la capacidad de formular hipótesis, realizar cálculos y estimaciones cognitivas y generar estrategias adecuadas para resolución de problemas y conflictos.

Fluidez y flexibilidad para la ejecución efectiva de los planes de acción: la flexibilidad es la capacidad de alternar entre distintos criterios de actuación que pueden ser necesarios para responder a las demandas cambiantes de una tarea o situación. Se debe contar con una fluidez en los procesos de ejecución del plan pero sobre todo en los procesos de análisis y verificación de la ejecución de los planes de acción. Esta fluidez incluye flexibilidad para corregir y cambiar el rumbo de los planes cuando se necesita.

Procesos de Atención selectiva, concentración y Memoria operativa: las funciones ejecutivas requieren de los procesos atencionales, de la atención selectiva para acciones específicas y de una adecuada memoria operativa o memoria de trabajo para mantener activos los diferentes pasos y ejecutar con éxito los planes de acción. El sujeto necesita disponer de una representación mental tanto del objetivo como de la información estimular relevante no sólo acerca del estado actual sino también en relación a la situación futura.

Procesos de Monitoreo y Control Inhibitorio: se requiere además capacidad de monitorear todos los pasos, inhibir impulsos que puedan poner en riesgo el éxito de un plan. (Lopera, 2008).

La resolución de problemas se necesita el interés del individuo interrogado y la focalización de su atención, análisis de los datos del problema, establecimiento de una estrategia o programa, ejecución controlada de ese programa, sostenido por la memoria prospectiva y evaluación del resultado, es decir comparación del resultado obtenido y de los datos iniciales, en términos de adaptación y credibilidad. Gil, (2001)

Tiempo de reproducción: es el orden y seguimiento temporal de los hechos recientes o de patrones secuenciales, lo que permite la realización de cualquier tipo de actividad compleja secuencial (leer, escribir, sucesión de actos motores, etc). Por lo tanto, facilita el acceso a informaciones ordenadas en el tiempo y en el espacio, con el fin de poner en marcha las estrategias necesarias para la planificación de las acciones y para resolver los problemas. Gil, (2001)

Metacogniciòn: Se refiere a cualquier conocimiento o proceso cognitivo que monitorea o controla la cognición, es el uso de las habilidades cognitivas en términos de planeación, organización, organización, manejo del tiempo y del espacio. También se define como un nivel de autoconocimiento, de automonitoreo y control que una persona puede ejercer sobre su conducta o sobre sus conocimientos. La regulación metacognitiva se activa durante la resolución de conflictos, corrección de errores, regulación emocional, atención y control inhibitorio. (Stuss & Benson, 1986).

Memoria operativa: Participa en la mantención temporal y manipulación de la información, el razonamiento y el aprendizaje. Permite integrar representaciones del presente y del pasado para guiar el comportamiento, permitiendo la incorporación de conceptos y planes. La memoria operativa se compone de un sistema principal, el administrador central que se encarga de supervisar y coordinar el funcionamiento del bucle visoespacial y bucle fonológico, desarrolla estrategias flexibles para el almacenaje y la recuperación de la información, controla la acción, la planificación y la programación de múltiples actividades cognitivas, recupera conocimiento desde la memoria a largo plazo y controla las etapas que se requieren para ejecutar una determinada tarea. La memoria operativa se compone además, de dos subsistemas de funcionamiento independiente: el bucle visoespacial y el bucle fonológico encargados de mantener información de naturaleza visual y verbal. La agenda visoespacial se emplea en la creación y utilización de mnemotécnicas de imágenes visuales, y es importante para la orientación geográfica y planificación de tareas espaciales. Consta de un almacén temporal visual, con decaimiento e interferencias debido a la entrada de nueva información y el almacén temporal espacial, que se usa para planificar movimientos y para repasar los contenidos del almacén visual. El bucle fonológico retiene información basada en el lenguaje, procesa el

control articulatorio basado en el habla interna y comprende diversos fenómenos empíricos que implican un descenso del recuerdo inmediato, como por ejemplo el efecto de similitud fonológica, el habla irrelevante o no atendida, la longitud de las palabras, o la supresión articulatoria. (Baddeley, 2000).

5.5.3 Evaluación de la función ejecutiva.

La función ejecutiva puede evaluarse desde diferentes perspectivas y objetivos, aunque ninguna de ellas excluya a la otra: (Boone, 1998; Lezak, 1995).

Evaluación clínica Cualitativa: Se realiza mediante la observación directa del paciente, y busca definir las conductas que indiquen la presencia de dificultades en la atención sostenida, en la autorregulación, problemas en la organización cognoscitiva y de la conducta. La evaluación de estos síntomas se lleva a cabo durante todo el proceso de consulta neuropsicológica, y no utiliza ningún instrumento especifico diferente a los utilizados para el interrogatorio y la evaluación general. La aproximación clínica debe determinar si un comportamiento corresponde a un síntoma o a un estilo cognoscitivo particular. Los síntomas observados son: impulsividad, inatención, perseveraciòn patológica, inercia comportamental y alteraciones metacognoscitivas.

Evaluación cuantitativa: Se utiliza pruebas neuropsicològicas estandarizadas para una aproximación clínica más objetiva y para investigaciones que se puedan reproducir. Los resultados pueden ser revisados y analizados por otros observadores y también ser contrastados con los resultados de otras pruebas para establecer su fiabilidad. La evaluación cuantitativa requiere de análisis psicométrico, en el cual se intenta establecer si el desempeño corresponde a un nivel normal para la edad. Requiere definir cuáles son las operaciones cognoscitivas necesarias para realizar una tarea específica y que influyen en la puntuación obtenida y por último se realiza la cualificación y tipificación de los errores. (Lezak, 1995; Ardila, Roselli & Puente, 1994).

Existen varias pruebas que se han utilizado para la evaluación de diversos componentes de la función ejecutiva, tales como: D-KEFS evalúa flexibilidad de pensamiento, inhibición, resolución de problemas, planificación, control de los impulsos, formación de conceptos, pensamiento abstracto y creatividad en ambas modalidades, verbal y espacial. El Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) valora el razonamiento abstracto y la habilidad para cambiar las estrategias cognitivas como respuesta a eventuales modificaciones ambientales. Es en este sentido que el WCST puede considerarse como una medida de la función ejecutiva, que requiere habilidad para desarrollar y mantener las estrategias de solución de problemas que resultan adecuadas para conseguir un objetivo a través de condiciones que implican cambios de estímulos. El WCST también se menciona frecuentemente como test de funcionamiento frontal o prefrontal, pero ello supone una simplificación excesiva. El Test de emparejamiento de figuras familiares (MFFT) registra el tiempo de latencia y la precisión de las respuestas. Un patrón de latencias de decisión breve, unido a una elevada tasa de errores, es indicativo de impulsividad. El Test de emparejamiento de imágenes (AI) se propone para medir la impulsividad. El Test Stroop de colores y palabras indaga la capacidad del sujeto para clasificar información de su entorno y para reaccionar selectivamente a esa información Las tareas de ejecución-no ejecución (go-no go). Los paradigmas de ejecución-no ejecución de respuesta se han empleado para medir la inhibición, es decir, instruir a los sujetos a responder a un estímulo go (sigue), y a inhibir la respuesta ante el estímulo no go (para). Con este paradigma pueden citarse el Test de tapping de Luria., Test de golpeteo. Tareas 'noche-día'. Por otro lado, La torre de Londres es un instrumento neuropsicológico muy conocido, que se ha usado para detectar problemas, fundamentalmente, en el área de la planificación. La Torre de Hanoi tiene como requisito principal la memoria de trabajo como ingrediente esencial para realizar correctamente esta tarea, ya que hay que predecir ciertas configuraciones intermedias de discos resultantes de posibles movimientos, considerar sus implicaciones de cara a otras configuraciones posteriores y evaluar su utilidad con vistas a la consecución final de la configuración deseada. Existe también en versión computarizada Torre de Toronto, la Torre NEPSY se usa para planificar la secuencia de movimientos. En los Laberintos de Porteus y laberintos del WISC III un desempeño correcto indicaría una adecuada capacidad de planificación y un buen control de la impulsividad. También sugiere una buena coordinación visuomotora. Test Trail Making mide flexibilidad cognitiva, porque se debe inhibir una tarea

automática. Test de usos de objetos constituye un recurso adicional para evaluar la inflexibilidad en el pensamiento. Finalmente, existen diversos test para evaluar fluidez; Test de fluidez visual, Prueba de fluidez verbal FAS que evalúa iniciativa verbal, conceptualización, abstracción y flexibilidad conceptual. (Soprano, 2003).

5.6 Habilidades visuoconstructivas

Las habilidades visuoconstructivas implican manipular, unir y/o articular distintas partes para formar un todo coherente. Es importante una adecuada percepción de cada una de las partes, una organización de las relaciones espaciales entre estas y de una adecuada síntesis a fin de lograr la unidad deseada. Esto conlleva a una estructura que incluye por un lado, las partes o características de cada elemento y por otro, un todo o un plano más global del estímulo. (Lezak, 1995; Labos & Manes, 2008)

La visoconstrucción combina aspectos viso-perceptivos, viso-espaciales, funciones ejecutivas y actividad motora. La noción temprana de praxia viso-constructiva alude a un déficit ubicado en la integración de información visual y kinestèsica para la acción de dibujar o construir, con conservación de la viso-percepción y la praxia ideomotora. (Benton, 1989; Benton y Tranel, 1993; Burin, Drake & Harris, 2007)

El resultado en tareas de visoconstrucción depende de la integridad de funciones viso-perceptivas, viso-espaciales, praxias, atencionales y de planificación ejecutiva. (Burin, Drake & Harris, 2007)

5.6.1 Neuroanatomía de las habilidades visuoconstructivas

La realización de tareas práxicas y visuoconstruccionales requiere de la elaboración y ejecución de un programa motor. Algunos autores dividen el sistema de acción práxico en dos subsistemas:

El sistema conceptual, que es el conocimiento del objeto, uso y funciones. También, la "descontextualización" de la acción, dentro del cual los objetos y sus utilidades pueden ser incorporados y el conocimiento sobre la organización de las acciones, dentro de la secuencia. (Perea, Ladera, & Echeandìa, 2001)

El sistema de producción, representa el conocimiento de la acción de forma sensoriomotora e incluye programas de acción de las habilidades motoras, así como los mecanismos para trasladar estos programas a la actividad motora. (Perea, Ladera, & Echeandìa, 2001)

Las operaciones de ambos sistemas de acción dependen fundamentalmente de áreas corticales posteriores del hemisferio izquierdo que están muy próximas y que pueden lesionarse simultáneamente. (Perea, Ladera, & Echeandìa, 2001)

En la realización adecuada de movimientos coordinados destinados a un fin e integración práxica, intervienen diferentes unidades neurofuncionales. También, requieren en ocasiones de la participación de mecanismos conscientes y otras veces se aproximan al nivel de funcionamiento automático. Por lo tanto, es preciso conocer la integridad anatomo-funcional de sistemas sensitivos y motores. (Perea, Ladera, & Echeandìa, 2001)

El lóbulo parietal inferior del hemisferio izquierdo está muy relacionado con la ejecución temporal de las habilidades – secuenciación del acto motor. La ejecución de los engramas motores están almacenados en el giro angular y supramarginal izquierdos. Estos engramas participan en la programación del córtex frontal motor, donde las acciones son ejecutadas. Lesiones del lóbulo parietal inferior dan lugar a déficit en la capacidad para ejecutar acciones en una secuencia temporal apropiada. (Geschwind, 1965; Heilman, 1979)

Los déficits constructivos suelen ser más severos en lesiones hemisféricas derechas, aunque pueden aparecer tras lesiones en otras zonas del cerebro. En general el tamaño y en ocasiones, la localización de la lesión en el hemisferio derecho, tiene pequeña o ninguna correlación con el déficit visuoespacial o constructivo observado, aunque las lesiones derechas suelen presentar déficits constructivos más severos, pueden mostrar dificultad con las formas

generales, la organización en conjunto, la correcta alineación y suelen mostrar una tendencia variable a ignorar el lado izquierdo de la figura o a no atender correctamente a todos los detalles. La capacidad para percibir los errores cometidos se altera con frecuencia. (Perea, Ladera, & Echeandìa, 2001)

El hemisferio izquierdo es dominante para los actos motores aprendidos, se relaciona con el análisis de partes, detalles y engranaje temporal, mientras que, el hemisferio derecho no puede programar de forma independiente el movimiento. En las lesiones hemisféricas izquierdas la capacidad para controlar y programar el sistema motor está alterado. Puede dar lugar a falta de detalles del dibujo o figura, aunque el contorno o forma general se conserve. Las lesiones anteriores izquierdas pueden causar déficits constructivos más severos que las lesiones izquierdas posteriores. (Gardner, 1975; Perea, Ladera, & Echeandìa, 2001)

Igualmente, las lesiones frontales, tras desconexión de las áreas premotoras frontales o en lesiones parietales, del lado izquierdo pueden aparecer alteraciones práxicas. Las lesiones del cuerpo calloso pueden impedir que la información elaborada en el hemisferio izquierdo llegue al área premotora del hemisferio derecho. (Perea, Ladera, & Echeandìa, 2001; Heilman, 1979)

Finalmente, las siguientes estructuras participan en la organización neuroanatómica de las praxias: el área premotora, área motora suplementaria, córtex asociativo motor, lóbulo occipital, lóbulo parietal (ambos hemisferios cerebrales), núcleos grises de la base (fundamentalmente izquierdo), fascículos intrahemisfèricos e interhemisfèricos: especialmente el cuerpo calloso. El tálamo (núcleo ventral anterior, lateral, núcleos intralaminares y núcleos reticulares). (Perea, Ladera, & Echeandìa, 2001)

5.6.2 Evaluación de las habilidades visuoconstructivas

Las alteraciones visuoconstructivas se han definido como un trastorno en la actividad constructiva. Las baterías más usadas para su exploración incluyen: Construcción con bloques en la dimensión vertical, en la dimensión horizontal y en el espacio tridimensional;

construcción con palillos; copia de dibujos lineales; dibujos por comando verbal. Con respecto a la copia se puede evaluar con reproducción de figuras simples, copia de diseños compuestos de varios elementos ubicados en una relación espacial específica, copia de figuras complejas que contiene numerosos detalles como la figura compleja de Rey. Construcción con bloques a partir de un modelo hecho por el examinador o de una representación esquemática reducida. (Labos & Manes, 2008)

Cada una de las tareas visuoconstructivas difiere en sus demandas de atención sostenida, capacidad de reflexión, agudeza perceptual, aprehensión de relaciones espaciales, juicio de perspectivas y habilidades motoras. Por lo tanto, la complejidad de las funciones involucradas, exigen distinguir cuidadosamente cuando se trata de una falla perceptual, práxica, de confusión espacial, problemas atencionales o de motivación. (Labos & Manes, 2008)

Diversos estudios consideran importante incluir en la evaluación neuropsicológica de las habilidades visuoconstruccionales, actividades que examinen las habilidades grafomotoras de predominio visual, y las de reunión y ensamblado de componente espacial. El cual permite discriminar entre los aspectos espaciales y visuales de las alteraciones visuoconstructivas. (Benton & Tranel, 1996; Lezak, 1995)

Dentro de las habilidades grafomotoras se utilizan tareas de copia, que necesita de un acto de percepción inmediato y dibujo libre que requiere del acceso de un constructo perceptual y acceder a una representación mental. Las tareas de dibujo ocupan una posición central en la evaluación neuropsicológica en virtud de su sensibilidad para muchas clases de trastornos neuropsicológicos. Los test visuoconstructivos utilizados se encuentran el Test gestáltico visomotor de Bender, Figura compleja de Rey Osterrieth, Test de retención visual de Benton (copia), copia del cubo, Beery VMI. El test del reloj es frecuentemente utilizado tanto en la clínica como en la investigación. (Burin, Drake & Harris, 2007; Labos & Manes, 2008)

Las habilidades de reunión y ensamblado involucran el componente espacial de la percepción, el nivel conceptual y la ejecución motora. Los instrumentos utilizados en estas pruebas son diseños con cubos y rompecabezas del WAIS, ambos involucran el espacio

bidimensional y son considerados clásicos en la evaluación neuropsicológica. Otro método es la construcción con palillos, en la que el paciente debe reproducir un diseño, a partir de un modelo o ante orden verbal. También, es importante observar las estrategias, que el paciente emplea para resolver el problema visuoconstructivo, la alineación, la planificación, la habilidad para percibir los errores y rectificarlos, reflejan sus hábitos de trabajo y ofrecen información adicional al diagnóstico. (Labos & Manes, 2008)

6. METODOLOGIA

6.1 Tipo de investigación: No experimental,

Se evalúa a los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, familiares no afectados y grupo control, sin manipulación intencional, ni asignación al azar, se obtienen los datos y después se analizan. Las inferencias sobre las relaciones entre las variables, se conservan tal y como sucedieron en su contexto natural, no existe una manipulación de la variable independiente, se plantea la validación de las hipótesis cuando el fenómeno ya ha sucedido, de forma retrospectiva.

6.2 Nivel de investigación: Correlacional mediante comparación.

Se compararan el rendimiento de la evaluación neuropsicológica, específicamente el componente atencional, las habilidades visuoconstruccionales y la función ejecutiva en los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, familiares de primer grado no afectados y grupo control.

6.3 Diseño de investigación: Diseño transversal de casos y controles, para un grupo de pacientes afectados, no afectados y un grupo control pareados por edad y grado escolar. Se hace la recolección de datos en un solo momento, se describen y comparan las variables y se estudia la interrelación presente entre ellas. Se asume como variable independiente las variables demográficas edad, genero, escolaridad, comorbilidad, severidad de los tics y tipo de medicación y como variables dependientes las variables cognitivas atención, habilidades visuoconstruccionales y función ejecutiva.

6.4 Población:

En el departamento de Antioquia se ha identificado aproximadamente 169 casos con diagnóstico de Trastorno de Gilles de la Tourette. La población que formará parte del estudio son pacientes seleccionados del programa de investigación en genética del TGT del Grupo de Genética Molecular y PEDIACIENCIAS de la Universidad de Antioquia y que han sido captados en el Hospital San Vicente de Paul.

6.5. Muestra:

La muestra estará conformada por 3 grupos. Pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, familiares no afectados y un grupo control.

Grupo de pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette: Conformado por 21 participantes con edades comprendidas entre 8 – 71años.

Grupo de familiares de primer grado no afectados: Grupo conformado por familiares no afectados, 21 participantes con un rango de edad de 8 – 66 años.

Grupo control: Conformado por población general o grupo sano 23 participantes. Con un rango de edad de 8 a 72 años.

6.6 Criterios de selección de la muestra:

6.6.1 Criterios de inclusión.

- Coeficiente intelectual de 80 o más.
- Criterios diagnósticos DSM IV y TSA (Cuestionario de autoreportaje de la familia. Para tics, obsesiones y compulsiones, dificultades con la atención, impulsividad e hiperactividad).

6.6.2 Criterios de exclusión:

- Abuso de sustancias.
- Historia de psicosis.
- Trauma craneoencefálico.
- Trastornos generalizados del desarrollo o neurológicos graves.
- Esquizofrenia
- Autismo.

- Estrés post-traumatico.
- IQ menor de 80.

6.6.3 Criterios para familiares no afectados y controles:

- Sin antecedentes de enfermedades neurológicas, ni psiquiátricas.
- Sin antecedentes de abuso de sustancias.
- Coeficiente intelectual de 80 o más.

7. Instrumentos.

Evaluación neuropsicológica

7.1 Evaluación de la inteligencia.

7.1.1 RIAS, Escalas de inteligencia de Reynolds (R. W. Kamphaus).

El RIAS proporciona una completa y fiable evaluación de la inteligencia y la memoria de personas con edades entre los 3 y los 94 años. Se compone de 6 pruebas (dos de inteligencia verbal, dos de inteligencia no verbal y dos de memoria) y ofrece puntuaciones en inteligencia general, memoria general, inteligencia verbal e inteligencia no verbal. Es considerado un instrumento de medida práctico en cuanto su eficiencia en términos de tiempo, costes directos e información requerida de una medida de inteligencia. Reduce sustancialmente la influencia de la coordinación visomotora y la velocidad motora, elimina la influencia de la lectura y proporciona una satisfactoria predicción del rendimiento escolar básico. Es una prueba de inteligencia que emplea conceptos conocidos y familiares que resulten claros y fáciles de interpretar. (Reynolds y Kamphaus, 2003).

7.2 Evaluación de la atención

7.2.1Trail Making Test (TMT), (Test del trazo – Reitan, 1958).

Este test consta de dos partes: la parte A mide búsqueda visual y atención sostenida, consiste en una hoja de tamaño carta en la cual se encuentran distribuidos al azar los números del 1 al 25. El sujeto debe unir los números sin levantar el lápiz con una línea recta en orden consecutivo progresivo (de menor a mayor) lo más rápidamente posible. La parte B implica flexibilidad mental y atención dividida, guarda cierta semejanza formal con la forma A, pero con una diferencia en la demanda cognitiva. En esta parte los números están distribuidos al azar los números (1 al 13) y las letras (de A a L). El sujeto debe unir los estímulos alternando entre números y letras, respetando el orden numérico ascendente y el alfabético. La prueba se

comienza a cronometrar inmediatamente luego de finalizar la consigna. Si el sujeto comete algún error, se lo interrumpe marcándole el error, y se lo hace continuar desde el último elemento completado correctamente. No debe detenerse el cronometro durante la corrección. Una vez finalizada la prueba se registra el tiempo empleado en segundos. La cantidad de errores se anota, pero para el puntaje sólo se considera el tiempo utilizado. (Burin, Drake & Harris, 2007).

7.2.2 Toulouse – Pieron (Prueba perceptiva y de atención) (E. Tolouse, H. Pieron, 1094)

Es una prueba que exige una gran concentración y resistencia a la monotonía. El ejemplar del test es una página que contiene 1600 cuadraditos (40 filas de 40 elementos), de los cuales solo la cuarta parte, diez en cada fila, son iguales a uno de los 2 modelos presentados al principio de la página, a mayor escala, con un guión adosado perpendicularmente a uno de sus lados o en uno de los vértices.

La tarea del sujeto consiste en señalar, durante 10 min, aquellos cuadraditos que tienen el guión en la misma posición que uno de los dos modelos.

Este instrumento tiene una ventaja de que puede ser aplicado a sujetos de cualquier nivel cultural, ya que su contenido no es verbal. El instrumento puede apreciar la aptitud o capacidad para concentrarse en tareas cuya principal característica es la monotonía junto a la rapidez perceptiva y la atención continuada; en otras palabras, puede evaluar la resistencia a la fatiga, la rapidez, persistencia perceptiva y la concentración.

7.2.3 Test de Retención de dígitos directo (Wechsler, 1955)

Es una prueba esencial de memoria de trabajo que se compone de dos partes: Retención de dígitos en orden directo y retención de dígitos en orden inverso. La primera requiere que el sujeto repita números en el mismo orden en el que el examinador ha leído en voz alta, mientras que retención de dígitos en orden inverso necesita que diga los números en orden contrario a

como se los presento el examinador. Esta prueba se diseño como medida de memoria auditiva a corto plazo, habilidades de secuenciación, atención y concentración. La tarea de retención en orden directo implica aprendizaje y memoria mecánica, atención, codificación y procesamiento auditivo. Retención de dígitos en orden inverso memoria de trabajo, transformación de la información, manipulación mental y formación de imágenes visoespaciales. El cambio de la tarea de retención dígitos en orden directo a retención de dígitos en orden inverso requiere flexibilidad cognoscitiva y atención mental. Cada reactivo de Retención de dígitos en orden directo y retención de digito en orden inverso se compone de dos ensayos con la misma extensión. Ambas tareas cuentan con ocho reactivos cada una. (Burin, Drake & Harris, 2007).

7.3 Evaluación habilidades visuoconstructivas.

7.3.1 Figura compleja de Rey – Osterrieth (Osterrieth, 1944)

Evalúa la actividad perceptiva, habilidades visoespaciales, construccionales, destreza e integración visomotriz y la memoria visual, a través del proceso de copia y de reproducción de memoria de una figura geométrica compleja, sin significado aparente. Incluye además destrezas de planeación y organización y estrategias de resolución de problemas tanto en las funciones preceptuales, motoras y de memoria; consiste en una hoja de papel con la figura de Rey-Osterrieth y el sujeto debe copiarla en una hoja en blanco, sin manifestarle que luego debe reproducirla de memoria, se calificará de acuerdo con el tipo de copia, el tiempo de ejecución y la perfección en la copia y en la evocación, de acuerdo con el manual. (Spreen & Strauss, 1998).

7.3.2 Prueba de Diseño con cubos WAIS III y WISC IV (Wechsler, 2002).

En la prueba de diseño con cubos los materiales constan de una serie de dibujos geométricos bidimensionales y un conjunto de cubos de madera, cuyas caras son blancas, rojas, o mitad de cada color. Los ítems son de complejidad creciente: En los primeros el examinador hace un modelo con cubos, y en los posteriores, muestran un dibujo geométrico bidimensional (en una tarjeta); el paciente debe copiar el modelo, de modo tal que las caras superiores de los

cubos reproduzcan exactamente el modelo. Se tiene en cuenta precisión y la velocidad en la respuesta.

Como parte de la batería del WAIS III y WISC IV, posee grandes muestras normativas y buena fiabilidad. Para usarlo como instrumento neuropsicológico visuoconstructivo. (Burin, Drake & Harris, 2007)

7.4 Evaluación de la función ejecutiva.

7.4.1 Test de Stroop o test de palabras y colores (Golden, 1994).

El test de stroop es una medida de control atencional, procesamiento controlado, mide la capacidad de inhibir una respuesta automatizada y de cambiar de un tipo de respuesta a otro de acuerdo a las demandas y al contexto. En primer lugar se le pide al sujeto que lea las palabras (nombre de colores) escritas en tinta negra en una hoja de papel lo más rápidamente posible, en una segunda forma las palabras son sustituidas por cuatro letras "x" seguidas e impresas en los colores azul, rojo y verde. Y la tercera tarjeta consta de 100 palabras, los nombres de los colores están indicados pero impresos en un color de tinta diferente de tal modo que la palabra rojo está escrita con tinta azul. En algunos casos el nombre del color y la tinta en la que está impresa coinciden. El sujeto en este caso no debe leer la palabra, sino nombrar el color con que está escrito. Para cada una de las formas el tiempo es de 45 sg. (Burin, Drake & Harris, 2007).

7.4.2 Test de Hayling (Burguess y Shallice, 1997)

Es un test de completamiento de oraciones en las que falta la última palabra. El sujeto debe realizar la tarea en dos condiciones: en la condición A debe producir una palabra que complete de manera coherente la oración; en la condición B debe producir una palabra no relacionada con la oración. En la condición A, el contexto sintáctico y semántico del estímulo conducen a la activación de una palabra coherente con el campo semántico del mismo. En la condición B, hay que inhibir la respuesta dominante (la tendencia a completar la oración de manera lógica) y buscar una palabra no relacionada con el contexto sintáctico-semántico que la oración impone.

Al utilizar la misma estructura en la presentación de los estímulos, las dos condiciones del test permiten evaluar de manera comparativa el funcionamiento de dos componentes de las FE (iniciación e inhibición) en relación con un único formato simbólico (verbal). Esta especificidad puede resultar de valor clínico para detectar disociaciones en el rendimiento, potencialmente útiles para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. (Abusamra, Miranda, & Ferreres, 2007)

7.4.3 Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) (Heaton y cols, 1981)

Es el test más ampliamente utilizado para evaluar función ejecutiva, se relaciona con la actividad cognitiva de los sistemas frontales. Evalúa la habilidad para la formación de conceptos abstractos, mantenimiento secuencial, flexibilidad cognitiva, la capacidad para utilizar el feedback para modificar sets cognitivos y cambiar estrategias ante modificaciones ambientales. El WCST utiliza tarjetas estímulo y tarjetas de respuesta que muestran figuras de distintas formas (círculos, estrellas, cruces y triángulos), 4 colores (rojo, verde, amarillo y azul) y cuatro cantidades (1, 2, 3, 4). Los criterios posibles son tres aparear o asociar por forma, número, color, el sujeto deberá deducir por el refuerzo positivo o negativo del examinador cual es la categoría con la que se espera que realice el emparejamiento, los criterios cambian sin comunicarle al paciente, luego de hacer un número específico de selecciones consecutivas y nuevamente el paciente deberá adaptarse al nuevo criterio (Burin, Drake & Harris, 2007).

7.4.4 Retención de dígitos inverso (Wechsler, 1955)

Es una prueba esencial de memoria de trabajo que se compone de dos partes: Retención de dígitos en orden directo y retención de dígitos en orden inverso. La primera requiere que el sujeto repita números en el mismo orden en el que el examinador ha leído en voz alta, mientras que retención de dígitos en orden inverso necesita que diga los números en orden contrario a como se los presento el examinador. Esta prueba se diseño como medida de memoria auditiva a corto plazo, habilidades de secuenciación, atención y concentración. La tarea de retención en orden directo implica aprendizaje y memoria mecánica, atención, codificación y procesamiento auditivo. Retención de dígitos en orden inverso memoria de trabajo, transformación de la

información, manipulación mental y formación de imágenes visoespaciales. El cambio de la tarea de retención dígitos en orden directo a retención de dígitos en orden inverso requiere flexibilidad cognoscitiva y atención mental. Cada reactivo de Retención de dígitos en orden directo y retención de digito en orden inverso se compone de dos ensayos con la misma extensión. Ambas tareas cuentan con ocho reactivos cada una. (Burin, Drake & Harris, 2007).

7.4.5 Sucesión de números y letras del WAIS III Y WISC IV (Wechsler, 2003)

Es una subprueba que evalúa memoria de trabajo u operativa y atención. Implica sucesión, manipulación mental, memoria auditiva a corto plazo, formación de imágenes visoespaciales y velocidad de procesamiento. Esta tarea requiere que el examinado ordene de manera secuencial una serie de números y letras presentados de manera oral en un orden aleatorio específico. La persona debe localizar de modo simultáneo las letras y números mientras establece una secuencia para cada uno de estos estímulos, sin olvidar ninguna parte de la serie.

7.4.6 El BRIEF (del inglés, behavior rating inventory of executive function)

Es una escala compuesta por tres cuestionarios, autoinforme, uno para padres y otro para docentes. Los adultos diligencian un cuestionario de autoinforme. El Brieff se ha diseñado para evaluar el funcionamiento ejecutivo en el hogar y en la escuela, respectivamente. Se exploran ocho áreas de las FE: ***Inhibición:*** habilidad para resistir a los impulsos y detener una conducta en el momento apropiado. ***Cambio (*****shift*****):*** habilidad para hacer transiciones y tolerar cambios, flexibilidad para resolver problemas y pasar el foco atencional de un tema a otro cuando se requiera. ***Control emocional:*** refleja la influencia de las FE en la expresión y regulación de las emociones. ***Iniciativa:*** habilidad para iniciar una tarea o actividad sin ser incitado a ello. Incluye aspectos tales como la habilidad de generar ideas, respuestas o estrategias de resolución de problemas de modo independiente. ***Memoria de trabajo:*** capacidad para mantener información en la mente con el objeto de completar una tarea, registrar y almacenar información o generar objetivos. La memoria de trabajo sería esencial para llevar a cabo actividades múltiples o simultáneas, como puede ser el caso de cálculos aritméticos, o seguir instrucciones complejas. ***Organización y planificación:*** son componentes importantes para la

resolución de problemas. Organización implica la habilidad para ordenar la información e identificar las ideas principales o los conceptos clave en tareas de aprendizaje o cuando se trata de comunicar información, ya sea por vía oral o escrita. Planificación involucra plantearse un objetivo y determinar la mejor vía para alcanzarlo, con frecuencia a través de una serie de pasos adecuadamente secuenciados. ***Orden:*** otro aspecto de la organización es la habilidad para ordenar las cosas del entorno, e incluye mantener el orden en los elementos de trabajo, juguetes, armarios, escritorios u otros lugares donde se guardan cosas, además de tener la certeza de que los materiales que se necesitarán para realizar una tarea estén efectivamente disponibles. ***Control (*monitoring*):*** comprende dos aspectos; el primero, se refiere al hábito de controlar el propio rendimiento durante la realización de una tarea o inmediatamente tras finalizar la misma, con el objeto de cerciorarse de que la meta propuesta se haya alcanzado apropiadamente; el segundo aspecto, que los autores llaman autocontrol *(self-monitoring)*, refleja la conciencia del niño acerca de los efectos que su conducta provoca en los demás.

7.4.7 Test matrices - Protocolo de memoria operativa (Pickering, S., Baquès, J. y Gathercole, S. (1999)

Se considera importante evaluar la agenda visuoespacial ya que, suministra información al sistema atencional supervisor o sistema ejecutivo central para que éste trabaje con dicha información. En este sentido se puede afirmar que ‘poseer una buena agenda visoespacial y un buen bucle fonológico son condiciones necesarias, para un buen funcionamiento ejecutivo’. El test de matrices evalúa la agenda visoespacial, además aporta medidas de la memoria visual inmediata. El test de matrices enseña una figura que tiene cuadrados negros y blancos. El paciente debe fijarse donde están los cuadrados negros, porque luego de retirar la figura debe recordar donde estaban los cuadrados negros. En el test de matrices se aumenta el nivel de complejidad en las diferentes tareas planteadas. (Pickering, Baques & Gathercole, 1999).

8. PROCEDIMIENTO.

Los participantes están conformados por pacientes con diagnóstico Trastorno de Gilles de la Tourette de acuerdo al manual diagnóstico y estadístico de Trastorno mentales DSM IV y TSA y un coeficiente intelectual igual o superior a 80; reclutados en el Grupo de investigación Genética Molecular y PEDIACIENCIAS de la Universidad de Antioquia. Se incluirá tanto familiares afectados como no afectados, con base que los endofenotipos se caracterizan por ser altamente heredables, se encuentran asociados con la enfermedad, son independientes del estado clínico y cosegregan dentro de la familia. El endofenotipo que se encuentre en los miembros afectados en una familia tiene que aparecer en los miembros no afectados en proporciones más altas que en la población general. Por lo tanto, se utilizaran controles pareados por edad y nivel escolar.

Inicialmente, se entrega el consentimiento informado explicando claramente los objetivos, riesgos y beneficios de una evaluación neuropsicológica. Por otro lado, existen diferentes métodos disponibles para identificar endofenotipos que incluyen las mediciones cognitivas, neurofisiológicas, neuroanatómicas, imagenológicas y bioquímicas. En la presente investigación, el endofenotipo o fenotipo interno puede observarse de manera indirecta a través de las deficiencias que surjan en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas. Posteriormente,

se procede a la aplicación de los protocolos de la evaluación neuropsicológica de la atención, habilidades visuoconstruccionales y función ejecutiva, puede comprender una sesión de 120 minutos aproximadamente. Si el paciente está tomando alguna medicación lo puede seguir haciendo mientras se presenta a la evaluación, es importante informar sobre las medicinas y las dosis que recibe.

Finalmente, se realizará un análisis cuantitativo de los resultados, las variables potencialmente informativas, permitirán establecer los endofenotipos candidatos.

9. OPERACIONALIZACIÒN DE VARIABLES

	TIPO DE VARIABLE	COMPONENTE	TIPO	NIVEL DE MEDICIÒN	INSTRUMENTO
VARIABLES DEMOGRAFICAS	Edad	8 – 71 años.	Cuantitativa continua	Nivel razón	Documento de identidad, entrevista.
	Genero	H – M	Cualitativa	Nivel nominal	Documento de identidad, Entrevista
	Escolaridad	BP, BS, U,	Cuantitativa discreta	Nivel ordinal	Entrevista
CRITERIO DE INCLUSIÒN	CI	80 o más	Cuantitativa	Nivel nominal	Evaluación
VARIABLE INDEPENDIENTE	TGT SIMPLE	Sin complicaciones	Cualitativa	Nivel nominal	Evaluación TSA previa, HC
	TDAH	-	Cualitativa	Nivel nominal	Evaluación TSA previa, HC
	TOC	-	Cualitativa	Nivel nominal	Evaluación TSA previa, HC
	TDAH y TOC	-	Cualitativa	Nivel nominal	Evaluación TSA previa, HC
	Severidad de los tics	Mínimo, leve, moderado, severo	Cualitativa	Nivel nominal	Evaluación TSA previa, HC
	Tipo de medicamento	Si – No	Cualitativa	Nivel nominal	Historia Clínica.
VARIABLE DEPENDIENTE	**FUNCIÒN EJECUTIVA**				
	Stroop	Palabra Color Conflicto	Cuantitativo	Nivel de razòn	Puntaje en pruebas
	Test de Hayling	Puntaje parte A. Puntaje parte B.	Cuantitativo	Nivel de razón	Puntaje en pruebas
	Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WSCT)	Total ensayos Aciertos Errores Categorías Errores perseverativos Errores no perseverativos Respuestas conceptuales Porcentaje de conceptualización. Fallas para mantener el principio.	Cuantitativo	Nivel de razón	Puntaje en pruebas
	Dígitos en orden inverso	Número de aciertos	Cuantitativo	Nivel de razón	Puntaje en pruebas
	Sucesión de números y letras del WAIS III Y WISC IV	Número de aciertos	Cuantitativo	Nivel de razón	Puntaje en pruebas
	Test de Matrices	Número de aciertos Número de series.	Cuantitativo	Nivel de razón	Puntaje en pruebas
	Test de Brieff	Puntuación T Inhibición, cambio, monitoreo, memoria de trabajo, organización y planificación, regulación de la conducta, metacognición, composición ejecutiva global.	Cuantitativo	Nivel de razón	Puntaje en pruebas
	ATENCIÒN				
	Trail Making test A y B.	Tiempo	Cuantitativo	Nivel de razón	Puntaje en pruebas
	Tolousse Pieron	Aciertos Errores Omisiones	Cuantitativa	Nivel de razòn	Puntaje en pruebas
	Retención de digitos directo	Nùmero de aciertos	Cuantitativa	Nivel de razòn	Puntaje en pruebas

VARIABLE DEPENDIENTE	**HABILIDADES VISUOCONSTRUCCIONALES**				
	Prueba diseño con cubos del WAIIS III Y WISC IV	Número de diseños correctos	Cuantitativa	Nivel de razòn	Puntaje en pruebas
	Figura compleja de Rey	Número de elementos correctos Tiempo de copia	Cuantitativa	Nivel de razòn	Puntaje en pruebas
	TIPO DE VARIABLE	**COMPONENTE**	**TIPO**	**NIVEL DE MEDICIÒN**	**INSTRUMENTO**

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se describen las características sociodemográficas y clínicas utilizando medidas de tendencia central (media, desviación estándar) en aquellas variables de tipo cuantitativo y frecuencias o porcentajes en aquellas variables de tipo cualitativo.

Para la comparación entre los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, familiares no afectados y grupo control se utilizan procedimientos no paramétricos Kruskall Wallis para más de dos muestras independientes y se establecen diferencias significativas. Se comparan los grupos con las variables que dieron significativas mediante análisis post hoc.

Se efectuaron análisis de correlación Rho de Spearman entre las características demográficas y los índices neuropsicológicos no se constataron asociaciones significativas dentro de los grupos.

Para el procesamiento y análisis estadístico se utilizo el programa SPSS 19, determinando $P < 0,05$ como nivel de significación.

11. RESULTADOS

Tabla 1. Características sociodemográficas en la población de Trastorno de Gilles de la Tourette, familiares no afectados y grupo control.

PACIENTES													
		Afectado				Familiar no afectado				Controles			
		Media	**D.E.**	**N**	**%**	**Media**	**D.E.**	**N**	**%**	**Media**	**D.E.**	**N**	**%**
Edad		23	19			26	16			28	19		
CI		89	9			91	11			94	10		
Genero	Masculino			14	66,7			7	33,3			9	39,1
	Femenino			7	33,3			14	66,7			14	60,9
	Total			21	100,0			21	100,0			23	100,0
Grado escolar	Básica Primaria			10	47,6			3	14,3			5	21,7
	Secundaria Incompleta			8	38,2			7	33,4			9	39
	Secundaria completa			2	9,5			9	42,9			6	26,1
	Universitario			1	4,8			2	9,6			3	13,0
	Total			21	100,0			21	100,0			23	100.0
Comorbilidad	Tourette simple			5	23,8			0	,0			0	,0
	Tourette y TOC			9	42,9			0	,0			0	,0
	Tourette y TDAH			5	23,8			0	,0			0	,0
	Tourette y TDAH y TOC			2	9,5			0	,0			0	,0
	Total			21	100,0			21	100,0			23	100,0
Severidad de los tics	Mínima			8	38,1			0	,0			0	,0
	Leve			5	23,8			0	,0			0	,0
	Moderado			8	38,1			0	,0			0	,0
	Total			21	100,0			21	100,0			23	100,0
Medicamentos	No			15	71,4			21	100,0			23	100,0
	Si			6	28,6			0	,0			0	,0
	Total			21	66,7			21	100,0			23	100,0

En la tabla 1 se describe las características demográficas y clínicas de la muestra. La muestra estuvo conformada por 65 participantes, 21 pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, 21

familiares no afectados y 23 controles. En los pacientes afectados la proporción de hombres fue mayor que la de mujeres. Esta diferencia se debe a que el trastorno de Gilles de la Tourette predomina en el sexo masculino. En cuanto a la edad participaron niños, jóvenes y adultos. El grupo de pacientes afectados tiene una edad media de 23, el grupo de familiares no afectados 26 y el grupo control 28. Con respecto a la escolaridad el grupo es heterogéneo, el grupo de pacientes afectados está conformado por participantes con estudios de básica primaria (47,6%), secundaria incompleta (38,2%), secundaria completa (9,5%) y formación profesional (4,8%). El grupo de pacientes no afectados (14,3%) corresponde a básica primaria, (33,4%) secundaria incompleta, (42,9%) secundaria completa y universitario (9,6%). El grupo control básica primaria (21,7%), secundaria incompleta (39%), secundaria completa (26,1%) y universitario (13%). Los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette simple representa (23,8%), coexiste con problemas de conducta adicionales, en la muestra se vincula con el Trastorno obsesivo compulsivo (42,9%) y el déficit de atención con hiperactividad (23,8%), o pueden manifestarse simultáneamente (9,5%). La comorbilidad asociada que se presento con mayor frecuencia fue el Trastorno obsesivo compulsivo. Los tics tienden a aumentar o a disminuir y a modificarse con el tiempo, en la población evaluada la severidad de los tics oscila entre mínimo (38,1%), leve (23,8%) y moderado (38,1%). De los 21 pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette 15 (71,4%) no estaban medicados en el momento de la evaluación. El estado de medicación de los pacientes restantes (28,6%) consistió en bloqueadores del canal de calcio (clonacepam), neurolépticos atípicos (risperidona) y neurolépticos clásicos (haloperidol).

Tabla 2. Comparación de características clínicas de análisis en la población de grupo de pacientes afectados con Trastorno de Gilles de la Tourette, familiar no afectado y grupo control.

	GRUPOS								
	Afectado		**Familiar no afectado**		**Control**		**Estadístico Chi-cuadrado**	**gl**	**Valor p.**
Atención	**Media**	**D. S.**	**Media**	**D. S.**	**Media**	**D. S.**			
TMT A-Tiempo	60	25	62	20	62	18	,553	2	,758
TMT B- Tiempo	134	114	104	38	112	53	,166	2	,920
Toulouse Pieron aciertos	118	61	150	61	171	36	10,916	2	,004
Toulouse Pieron Errores	2	3	2	4	1	1	2,027	2	,363
Toulouse Pieron omisiones	46	53	62	64	50	58	2,799	2	,247

Dígitos directo	7	2	8	2	8	1	3,503	2	,173
Función ejecutiva									
Dígitos inverso	6	2	6	1	7	2	5,282	2	,071
Stroop palabras	77	23	84	17	88	11	1,786	2	,409
Stroop color	49	16	55	11	61	12	6,640	2	,036
Stroop conflicto	28	11	31	11	37	10	6,650	2	,036
Hayling Completado normal	12	2	13	2	13	1	5,480	2	,065
Hayling completado anormal	10	9	7	7	5	4	4,106	2	,128
Wisconsin total ensayos	120	13	119	14	114	20	,673	2	,714
Wisconsin aciertos	70	15	79	11	75	9	4,435	2	,109
Wisconsin errores	51	22	40	16	39	18	3,278	2	,194
Wisconsin errores perseverativos	19	12	16	11	13	10	2,882	2	,237
Wisconsin errores no perseverativos	31	17	23	14	26	12	2,578	2	,276
Wisconsin Categorías	4	2	4	2	4	2	,934	2	,627
W respuestas conceptuales	54	22	65	17	61	14	3,136	2	,208
W % conceptualización	47	21	56	17	56	20	2,891	2	,236
WFMP	2	2	2	2	2	1	3,676	2	,159
Letras y números	9	3	9	3	11	2	3,045	2	,218
Protocolo de Memoria Operativa Matrices	12	3	13	2	15	3	8,598	2	,014
Protocolo de Memoria Operativa No de serie	12	3	12	3	14	3	7,020	2	,030
Inhibición BRIEF	63	11	53	12	51	8	12,631	2	,002
Shift BRIEF	60	10	53	11	53	9	7,050	2	,029
Monitoreo BRIEF	56	9	53	10	50	10	4,317	2	,116
Memoria de trabajo BRIEF	61	12	57	9	52	11	7,435	2	,024
Organización y Planificación BRIEF	59	12	54	11	52	9	4,660	2	,097
Regulación de la conducta BRIEF	64	8	55	11	52	9	17,368	2	,000
Metacognición BRIEF	60	11	53	9	50	11	8,392	2	,015
Índice global compuesto BRIEF.	63	10	54	9	51	10	13,166	2	,001
Habilidades visuoconstruccionales									
Cubos	8	2	9	4	10	2	3,660	2	,160
Figura compleja de Rey Copia	28	5	30	4	33	3	12,385	2	,002

Figura compleja de Rey. Tiempo de copia	207	94	183	67	227	70	4,336	2	,114

Media y Desviación estándar (D.E). Se utilizó la Prueba de Kruskall Wallis, estadístico Chi-cuadrado valores significativos P < 0.05.

En la tabla 2 Comparación de las características de la atención, función ejecutiva y habilidades visuoconstruccionales de los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, familiares no afectados y un grupo control. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en Toulouse Pieron aciertos (p= 0,004), Stroop color (p=0,036), Stroop conflicto (p=0,036), matrices (p=0,014), número de serie (0,030), Inhibición (p=0,002), Shift (p=0,029), memoria operativa (p=0,024), regulación de la conducta (p=0,000), metacognición (p=0,015), composición ejecutiva global (p=0,001) y figura compleja de rey (p=0,002). El grupo de pacientes afectados tuvo un desempeño menor con respecto a los otros grupos, no obstante, al comparar las medias entre familiares no afectados y el grupo control en la mayoría de resultados que dieron estadísticamente significativos, se encuentran por debajo del grupo de comparación. De acuerdo a los valores de significancia estadística los resultados sugieren déficit atencional, visuoconstruccional y disfunción ejecutiva en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette. En la evaluación de los procesos atencionales la prueba Toulouse Pieron muestra dificultades en atención selectiva y sostenida, resistencia a la fatiga, rapidez – persistencia perceptiva. En relación con las habilidades visuoconstruccionales la figura compleja de rey, muestra que los pacientes afectados y familiares no afectados tienen déficit en este componente cognitivo, cuando las tareas demandan funcionamiento ejecutivo. Por lo tanto, la figura compleja de rey es un instrumento sensible y útil para determinar marcadores de riesgo o vulnerabilidad. Las alteraciones del funcionamiento ejecutivo son evidentes por el bajo desempeño en los test stroop, matrices e inventario de conducta de las funciones ejecutivas Brieff. Los resultados posiblemente se expliquen por la disfunción de los circuitos frontosubcorticales (circuito dorsolateral prefrontal, circuito orbitofrontal lateral y cingulado anterior) que conectan regiones especificas de la corteza con zonas especificas de los ganglios de la base. Los ganglios basales a su vez reciben aferencias de otras áreas corticales.

Tabla 3. Comparación de las características de la atención, habilidades visuoconstructivas y función ejecutiva de pacientes afectados, grupo de familiares no afectados y controles de las variables que dieron significativas.

VARIABLES COGNITIVAS SIGNIFICATIVAS							
Variable dependiente	**PACIENTE**		**Diferencia de medias (I-J)**	**Error típico**	**Sig.**	**Límite inferior**	**Límite superior**
Toulouse Pieron Aciertos	Afectado	Familiar no afectado	-32,476	16,458	,159	-72,97	8,02
		Control	-53,781	16,096	,004	-93,39	-14,17
	Familiar no afectado	Afectado	32,476	16,458	,159	-8,02	72,97
		Control	-21,304	16,096	,572	-60,91	18,30
Stroop Color	Afectado	Familiar no afectado	-5,762	4,121	,501	-15,90	4,38
		Control	-12,340	4,030	,010	-22,26	-2,42
	Familiar no afectado	Afectado	5,762	4,121	,501	-4,38	15,90
		Control	-6,578	4,030	,323	-16,49	3,34
Stroop conflicto	Afectado	Familiar no afectado	-2,810	3,297	1,000	-10,92	5,30
		Control	-8,567	3,225	,030	-16,50	-,63
	Familiar no afectado	Afectado	2,810	3,297	1,000	-5,30	10,92
		Control	-5,758	3,225	,237	-13,69	2,18
Memoria Operativa Matrices	Afectado	Familiar no afectado	-,762	,796	1,000	-2,72	1,20
		Control	-2,489	,778	,007	-4,40	-,57
	Familiar no afectado	Afectado	,762	,796	1,000	-1,20	2,72
		Control	-1,727	,778	,090	-3,64	,19
Memoria Operativa No de serie	Afectado	Familiar no afectado	-,238	,876	1,000	-2,39	1,92
		Control	-2,155	,857	,044	-4,26	-,05
	Familiar no afectado	Afectado	,238	,876	1,000	-1,92	2,39
		Control	-1,917	,857	,087	-4,03	,19
Inhibición BRIEF	Afectado	Familiar no afectado	9,429	3,193	,013	1,57	17,29
		Control	11,528	3,123	,001	3,84	19,21
	Familiar no afectado	Afectado	-9,429	3,193	,013	-17,29	-1,57
		Control	2,099	3,123	1,000	-5,58	9,78
Shift BRIEF	Afectado	Familiar no afectado	6,810	3,173	,107	-1,00	14,62
		Control	7,143	3,103	,074	-,49	14,78
	Familiar no afectado	Afectado	-6,810	3,173	,107	-14,62	1,00
		Control	,333	3,103	1,000	-7,30	7,97
Memoria de trabajo BRIEF	Afectado	Familiar no afectado	3,952	3,306	,709	-4,18	12,09
		Control	8,807	3,233	,025	,85	16,76
	Familiar no afectado	Afectado	-3,952	3,306	,709	-12,09	4,18

		Control	4,855	3,233	,415	-3,10	12,81
Regulación de la conducta BRIEF	Afectado	Familiar no afectado	8,905	2,849	,008	1,89	15,92
		Control	11,849	2,786	,000	4,99	18,71
	Familiar no afectado	Afectado	-8,905	2,849	,008	-15,92	-1,89
		Control	2,944	2,786	,884	-3,91	9,80
Metacognición BRIEF	Afectado	Familiar no afectado	6,667	3,127	,111	-1,03	14,36
		Control	9,948	3,058	,006	2,42	17,47
	Familiar no afectado	Afectado	-6,667	3,127	,111	-14,36	1,03
		Control	3,282	3,058	,862	-4,24	10,81
Índice Global compuesto. BRIEF	Afectado	Familiar no afectado	8,286	2,939	,019	1,05	15,52
		Control	11,797	2,875	,000	4,72	18,87
	Familiar no afectado	Afectado	-8,286	2,939	,019	-15,52	-1,05
		Control	3,511	2,875	,680	-3,56	10,59
Figura compleja de Rey. Copia	Afectado	Familiar no afectado	-1,214	1,274	1,000	-4,35	1,92
		Control	-4,289	1,246	,003	-7,36	-1,22
	Familiar no afectado	Afectado	1,214	1,274	1,000	-1,92	4,35
		Control	-3,075	1,246	,049	-6,14	-,01

Se comparan los grupos con análisis *post hoc.* Intervalo de confianza al 95% y valores significativos P < 0.05.

Tabla 3. De acuerdo a las variables que presentan diferencias estadísticamente significativas se observa, que la inhibición, regulación de la conducta e índice global compuesto están definidas por el grupo afectado, para las variables Toulouse Pieron aciertos, Test Stroop color, Stroop conflicto, memoria operativa subtest matrices, memoria de trabajo y metacognición del test Brief el eje diferenciador está en el grupo control. Al comparar pacientes afectados y familiares no afectados se evidencia que la inhibición (p=0,013), regulación de la conducta (p=0,008) e índice global compuesto (p=0,019) son inherentes al Trastornos de Gilles de la Tourette. Los resultados indican que los pacientes con TGT presentan disfunción ejecutiva, dificultades en la atención selectiva y sostenida en comparación con los familiares no afectados y el grupo control. La figura compleja de Rey muestra un rasgo cognitivo importante, familiares afectados (p=0,003) y no afectados (p=0,049) presentan diferencias estadísticamente significativas con relación al grupo control. El presente estudio confirma la hipótesis alterna, los familiares no afectados presentan dificultades visuoconstruccionales en tareas que requieren funcionamiento ejecutivo pero en menor grado que los pacientes afectados. El déficit se explica por fallas en la planeación motora e integración perceptual visual y espacial. La literatura describe clara evidencia del déficit en tareas que comprometen habilidades motoras y la integración

visuomotora en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, y la influencia de la lentitud psicomotriz en el rendimiento cognitivo general. No obstante, el desempeño evidenciado en la figura compleja de rey no sugiere fallas en las habilidades cognitivo motoras, en la actual investigación.

12. DISCUSIÓN

En el presente estudio se plantea la importancia de establecer endofenotipos neurocognitivos o marcadores de vulnerabilidad en el Trastorno de Gilles de la Tourette, una enfermedad de herencia compleja y heterogénea a nivel clínico, que no puede diferenciarse fácilmente en subgrupos genéticamente homogéneos a partir de síntomas o signos externos (marcadores fenotípicos). Un endofenotipo se asocia con la enfermedad en la población, es heredable y cosegrega con el fenotipo clínico. Se presenta en miembros afectados por la enfermedad y debe ser encontrado en los miembros sanos de la familia en una proporción mayor que en la población general (Gottesman, & Gould, 2003; Cavanna & Robertson, 2010). Al revisar diferentes fuentes bibliográficas, base de datos e investigaciones; éste es el primer estudio que evalúa la neurocognición en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette y familiares de primer grado no afectados.

En primer lugar, los hallazgos neurocognitivos de los pacientes con trastorno de Gilles de la Tourette de la muestra estudiada se caracterizan por un rendimiento cognitivo significativamente más bajo en tareas de atención, funcionamiento ejecutivo y habilidades visuoconstructivas, en comparación con los familiares no afectados y en relación al grupo control. La pretensión de encontrar un marcador neurocognitivo fue evidente, las habilidades visuoconstructivas no sólo estuvieron afectadas en el grupo de pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, también, se manifestaron en el grupo de familiares no afectados pero en un menor grado, al compararlas con el grupo control. Estos datos corroboran que la alteración en habilidades visuoconstructivas podría considerarse como posible marcador endofenotípico hereditario en el Trastorno de Gilles de la Tourette, por lo tanto, resulta pertinente la utilización de instrumentos objetivos que midan este tipo de habilidades, como la figura compleja de Rey con el fin de detectar posibles marcadores neurocognitivos.

Diversas investigaciones refieren que el Trastorno de Gilles de la Tourette se asocia a menudo con problemas cognitivos, conductuales, académicos y el 50% de los pacientes con síntomas moderados tienen problemas de empleo. (Dooley, 2006; Gaze, Kepley, & Walkup, 2006; Robertson & Cavana, 2010). Desde una perspectiva global los pacientes con Trastorno de

Gilles de la Tourette manifiestan disfunción ejecutiva, implicando dificultades para planificar, organizar, pueden tener problemas para iniciar y terminar tareas, tienen fallas en inhibición cognitiva (inhibir pensamientos y acciones). No generalizan, ni aprenden de sus errores. Se ha observado déficit para captar indicadores sociales que son obvios para los demás, dificultades en memoria operativa, memoria estratégica y dispraxia definida como escasa capacidad para coordinar y llevar a cabo determinados movimientos en ausencia de deterioro sensorial y motor. (Robertson & Cavanna, 2010).

En los procesos atencionales, los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette muestran un desempeño bajo en el número de aciertos de la prueba Toulouse Pieron con relación al grupo control. Estas dificultades son evidentes en tareas con alto componente de atención continua, rapidez perceptiva y resistencia a la fatiga ante tareas monótonas, indicando fallas en atención sostenida y selectiva. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Sukhodolsky y col., a través de pruebas de rendimiento continuo; los cuales encontraron que los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette con comorbilidad TDAH, tuvieron un tiempo de reacción variable y realizaron más errores de omisión. (Sukhodolsky, Weisenberger, Scahill, Leckman & Schultz, 2010). La baja consistencia de respuestas, los cambios en el tiempo de reacción y el elevado número de errores de omisión indican problemas atencionales. (Conners, 2002). El déficit atencional en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette ha sido reportado en población infantil y adulta (particularmente con comorbilidad TDAH). (Chang, McCracken & Piacentini, 2007; Silverstein, Como, Palumbo, West, & Osborn, 1995; Georgiou & colleagues, 1998). En los adultos, varios estudios han sugerido que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette tienen problemas atencionales (Channon, Flynn, & Robertson, 1992), demuestran mayor tiempo de reacción en comparación con los controles y son más lentos cuando las tareas requieren cambio atencional. (Cope, Georgiou, Bradshaw, Iansek, & Philips, 1996; Georgiou, Bradshaw, Phillips, & Chiu, 1995; Georgiou, Bradshaw, Phillips, & Chiu, 1996).

En pruebas de funcionamiento ejecutivo los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette fueron evaluados de forma holística, se integro la esfera cognitiva y unos aspectos específicos del componente conductual. El inventario de evaluación de conductas de las

funciones ejecutivas BRIEF, está conformado por un índice global compuesto que se agrupa en dos índices principales, para efecto del actual estudio los subíndices se discriminaron así: regulación de la conducta (Inhibición, cambio) y metacognición (memoria de trabajo, planificación, organización y Monitoreo). Los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette en relación con el grupo control muestran déficit en el índice de regulación de la conducta, tienen dificultades en inhibición, incapacidad para resistir impulsos y detener una conducta en el momento oportuno. En el índice metacognitivo manifiestan déficit en memoria de trabajo. (Gioia, Isquith, Kenworthy, & Barton, 2002). En investigaciones realizadas con el componente conductual de la función ejecutiva evidencian que los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette simple, presentan problemas específicamente en la memoria de trabajo. Los pacientes con comorbilidad - TDAH puntúan deficiente en todos los índices de la conducta ejecutiva en comparación con el TGT simple y grupo control. (Mahone, Kohn, Cutting, Singer, & Denckla, 2001). El índice global compuesto también, se afecta tanto en niños con TGT simple, como en niños con patología coexistente TOC y TDAH, con excepción de organización de materiales. Los pacientes con TGT – TDAH muestran peor desempeño en el índice global compuesto y en metacognición. La disfunción del comportamiento ejecutivo es más evidente en la escuela, donde los niños requieren mayor esfuerzo cognitivo, permanecer sentados y prestar atención por largos periodos de tiempo. (Rasmussen, Soleimani, Carroll & Hodlevskyy, 2009)

La deficiencia expuesta en la inhibición conductual coincide directamente con la prueba cognitiva, mediante el test de colores y palabras stroop, los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette presentan bajo rendimiento en comparación al grupo control. Es decir, se observa deficiencias en inhibición cognitiva e inhibición conductual. Exhiben dificultades para suprimir información de la memoria de trabajo y eliminar información irrelevante. A nivel de control ejecutivo motor o control inhibitorio conductual, presentan incapacidad de inhibir respuestas asociadas a refuerzos, inhabilidad para detener respuestas habituales y permitir la demora en la toma de decisiones, controlar la interferencia, tanto de estímulos ambientales como interoceptivos. Las fallas en la inhibición cognitiva están vinculadas a la internalización de problemas, mientras que las fallas en la inhibición comportamental están vinculadas a la externalización de los mismos. (Sabagh, 2008). Estos hallazgos coinciden con los obtenidos por Channon y col., afirman que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette simple

presentan alteraciones leves en la función inhibitoria tanto en medidas de control de interferencia como de inhibición motora, al combinar tareas como el Stroop, Flanker y CPT incompatibles. La comorbilidad TOC, puede ser una importante contribución en el desempeño de este tipo de tareas. (Channon, Drury, Robertson & Crawford, 2009). De igual manera, se ha evidenciado mayor número de errores en tareas de vigilancia y alerta fásica, bajo rendimiento en el paradigma Go/no go con mayor número de comisiones; déficit en la inhibición de respuestas, alteraciones en el automonitoreo y detección de errores. (Verena, et al., 2003). La disfunción inhibitoria ha sido reportada en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette simple. (Watkins et al, 2005). Cuando se presenta con comorbilidad TDAH realizan mayor número de intrusiones en tareas que requieren de una lista de aprendizaje, también, se ha encontrado evidencia de dificultad inhibitoria en tareas de priming negativo en jóvenes con Trastorno de Gilles de la Tourette con comorbilidad TOC y TDAH. Es probable que los síntomas de TDAH estén asociados con la dificultad inhibitoria motriz y la influencia de los síntomas obsesivo-compulsivos afecte los procesos inhibitorios cognitivos por la contribución de la reflexión, pensamientos obsesivos, e ideas intrusivas. Mahone, Kohn, Cutting, Singer, & Denckla, 2001; Ozonoff et al, 1991).

Otro hallazgo evidenciado en esta investigación es el bajo desempeño de los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette en relación con los controles, en tareas que requieren retener, transformar, manipular e integrar información visual y espacial; tal y como ha sido codificada. Teniendo en cuenta que, la memoria operativa agenda visuoespacial participa en las funciones de planificación, ejecución de tareas espaciales, estabilidad, permanencia de la percepción visual, orientación en el espacio y direccionalidad de los movimientos espaciales; estos factores pueden explicar el rendimiento de los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette en este tipo de tareas. (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley & Hitch, 1994; Baddeley & Sala, 1998). La evidencia actual sobre la localización cerebral de la agenda visuoespacial postula la participación del córtex parietal posterior y el córtex inferotemporal, regiones con importantes conexiones con la formación hipocampal y el córtex prefrontal. (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley & Hitch, 1994; Baddeley & Sala, 1998). Otros estudios realizados en memoria operativa coinciden con los resultados formulados, se ha encontrado déficit de la agenda visuoespacial en población infantil y adulta con Trastorno de Gilles de la Tourette, mediante la

utilización de la prueba Corsi blocks, probablemente el rendimiento fue influenciado por la comorbilidad TDAH. (Verte, Geurts, Roeyers, Oosterlaan, & Sergeant, 2005; Channon, Flynn, & Robertson, 1992). No obstante, existe evidencia de deficiencia en tareas de memoria operativa agenda visuoespacial en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette sin patología coexistente. (Stebbins et al, 1995). También, se ha encontrado deterioro significativo en tareas que requieren de la memoria espacial, específicamente memoria de reconocimiento espacial, span espacial y memoria operativa agenda visuoespacial. Las dificultades de la memoria operativa de la agenda visuoespacial pueden relacionarse con la dificultad característica que los niños con Trastorno de Gilles de la Tourette muestran en la escuela para copiar información (por ejemplo, la transposición de grafemas). (Rasmussen, Soleimani, Carroll & Hodlevskyy, 2009)

Es interesante analizar los resultados obtenidos en las habilidades visuoconstruccionales, los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette presentan bajo desempeño en relación con el grupo control. De esta manera, un estudio realizado por Sutherland y col., en una muestra grande de niños y adultos con Trastorno de Gilles de la Tourette, encontraron deficiencias para dibujar y recordar figuras geométricas complejas. Observaron bajo rendimiento en la Figura compleja de Rey incluso en pacientes con coeficiente intelectual (CI) superior. (Sutherland, et al 1982). Diferentes investigaciones reportan déficit tanto en la copia como en la evocación, fallas en las habilidades de integración visuomotriz en la organización perceptiva, y capacidad visuoconstructiva. (Bloch, Sukhodolsky, Leckman & Schultz, 2006; Como, 2001). Estas dificultades pueden manifestar un análogo en la vida cotidiana, los niños pueden tener déficits visuoespaciales que pueden ocasionar problemas en tareas que implican copiar de un libro o del tablero. Además, tienen dificultades para recordar la ubicación de los objetos en su entorno. (Robertson & Cavana, 2010; Kolb & Whishaw, 2006). Otro estudio que refiere déficit en la integración visuomotriz en niños con Trastorno de Gilles de la Tourette, sugieren que la comorbilidad TDAH o sintomatología depresiva no explica las diferencias observadas. Adicionalmente, soporta que la coordinación motora fina, capacidad visuoperceptual y la inhibición de respuestas participen en los procesos de integración visuomotriz. (Schultz et al, 1998). El déficit en este dominio se evidencio tanto en

pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette como en el grupo de familiares no afectados al compararlos con el grupo control, constituyéndose en un marcador de vulnerabilidad.

Es importante comprender como los genes de susceptibilidad puede aumentar el riesgo de enfermedad, parten del supuesto de una predisposición o vulnerabilidad básica: se presenta con mayor frecuencia en los afectados, están presentes en los miembros no afectados de las familias pero con una frecuencia o una intensidad significativamente menor; en esta investigación se observa una agregación familiar; susceptible de establecerse como marcador de vulnerabilidad y es el déficit encontrado en las habilidades visuoconstruccionales. El modelo de los endofenotipos postula que la aparición de los síntomas en los miembros afectados de las familias se explica porque la predisposición - fragilidad básica interactúa con otros factores genéticos o ambientales, para producir completamente los síntomas del trastorno. La predisposición - fragilidad (endofenotipo) se relacionaría con el Trastorno en términos de asociación de riesgo. (Rosselli, Matute & Ardila, 2010).

En el presente estudio se valida un endofenotipo neurocognitivo, en relación con el desempeño de las habilidades visuoconstruccionales. La ejecución de la figura compleja de Rey, desde una perspectiva clínica muestra que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette y familiares no afectados presentaron más errores de precisión, ubicación y rotación en comparación con el grupo control, lo cual indica que la habilidad visuoconstructiva está afectada. Las deficiencias observadas no se explican por dificultades en la coordinación motriz fina, las fallas evidenciadas sugieren dificultad en la planificación motora e integración perceptual de la figura en términos visuales como espaciales. Varios factores influyeron en la ejecución de la prueba posiblemente el tiempo de realización de la figura, como las estrategias de organización y planificación utilizadas para su elaboración. A pesar que en la vida cotidiana las fallas en organización y planificación no son evidentes en los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, ante la presentación de tareas nuevas y durante la aplicación de pruebas cognitivas que impliquen organización y planificación motora son sensibles para revelar las dificultades en este componente del funcionamiento ejecutivo.

En primer lugar, los pacientes afectados y familiares no afectados emplean menor tiempo en la elaboración de la figura compleja de Rey en relación a los controles; un tiempo adecuado supone codificar y procesar la información en unidades manejables, que le permitan identificar, organizar estructuras, planes de acción y secuencialidad temporal para obtener óptimos resultados. Desde esta perspectiva, se debe tener en cuenta el tiempo necesario para realizar una tarea y elaborar procesos cognitivos, el cual, se observa bajo rendimiento cuando existe rapidez en su ejecución y menor control de la misma. (McGue, Bouchard, Liquen & Feuer, 1984; Humpreys & Revelle, 1984).

Tanto en la clínica como en la investigación es fundamental observar cómo los pacientes realizan una tarea constructiva y el tipo de error durante su ejecución permite discriminar la posible contribución de diferentes componentes que influyen en el bajo desempeño, como pueden ser: alteraciones de la percepción, déficit espacial, alteraciones de la atención, de organización o dificultades de planificación motora. (Lezak, 2004). Observar de manera formal la ejecución y estrategias empleadas en la copia en pacientes con daños cerebral revela la presencia de déficit constructivo de forma más eficaz y exacta. (Osterreith, 1944). Asimismo la figura compleja de Rey evalúa una variedad de procesos cognitivos, además de medir funciones visuoconstructivas, perceptuales, supone la capacidad de planificación, habilidades organizacionales, estrategias para resolver problemas, es decir parte de la función ejecutiva. Respecto a la posible estructura cerebral subyacente a estas disfunciones, al separar los componentes parietales implicados directamente con la percepción del espacio, de los componentes frontales, que supondrían la manipulación del espacio, está implicado el funcionamiento prefrontal dorsolateral. Ambas regiones cerebrales están íntimamente interconectadas por el fascículo longitudinal superior y ambas se proyectan en los ganglios basales. (Vallejo & Berrios, 2006; Spren & Strauss, 1998). Adicionalmente la literatura plantea que los ganglios basales tienen un papel específico en la síntesis de la programación motora y en las entradas perceptivas. Las dificultades para la elaboración de un dibujo es particularmente interesante, porque los estudios de neuroimagen, neuropatológicos y fenomenológicos relacionan a los ganglios basales, con estructuras corticales y talámicas en la neurobiología del Trastorno de Gilles de la Tourette. (Anderson et al, 1992; Peterson et al, 1993).

Según autores como Strub y Black (1993), esta capacidad cognitiva compleja es una tarea perceptivo motora que implica la integración de funciones realizadas por los lóbulos occipital, parietal y frontal. Investigaciones realizadas con respecto a la neuroanatomía de los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette describen que el circuito prefrontal dorsolateral parece involucrado con funciones ejecutivas y planeamiento motor. Además, se conecta con la parte dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado. (Cornelio, 2008). Una serie de estudios han confirmado el papel de las regiones caudales (con predominio en el hemisferio derecho) en el análisis visuoespacial y el papel de los lóbulos frontales en la programación del dibujo (Gainotti, 1985; Grossi & Trojano, 1999). Estudios de neuroimágen con resonancia magnética revelan reducción del núcleo caudado derecho en el trastorno de Gilles de la Tourette, específicamente en pacientes con síntomas severos. (Hyde et al., 1995). Las anomalías del núcleo caudado derecho, tienen un papel fundamental en el comportamiento del tic y en las deficiencias de las habilidades de integración visuomotora. El déficit es probablemente bilateral porque los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette tienen bajo desempeño en tareas como el Purdue pegboard. (Schultz, et al, 1998).

Estudios de la activación de tomografías por emisión de positrones han reportado la implicación de la corteza parietal superior y occipital en el aprendizaje visual, reconocimiento de modelos/ patrones geométricos complejos y atención visuoespacial (Roland & Gulyas, 1995). Una investigación reciente, Rinaldi et al. (2010) hallaron una asociación entre las habilidades visuoconstruccionales y la ausencia de conciencia, asociada con una lesión en el córtex prefrontal dorsolateral derecho, una región que se considera implicada en el manejo de un conflicto entre las intenciones y retroalimentación sensorial. El déficit en las habilidades visuoconstructivas no es consecuencia de un déficit específico en un sistema de dibujo sino que es la consecuencia de disfunciones que afectan a diferentes sistemas cognitivos, no puede considerarse resultado de una lesión cerebral específica. (Guérin, Ska & Belleville, 1999).

Finalmente, con base a que el Trastorno de Gilles de la Tourette es una enfermedad genéticamente compleja, según el comportamiento de los factores genéticos, características fenotípicas y modelos de heredabilidad. Existe mayor susceptibilidad o riesgo en familiares no afectados de presentar alteraciones del funcionamiento cognitivo, entre más cercano sea el

parentesco con el individuo afectado, cuantos más genes se comparta, la presencia de varios individuos afectados en una misma familia y el nivel de severidad de la enfermedad. (Sack, 1999). Por consiguiente, los resultados demuestran que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette y sus familiares no afectados de primer grado presentan déficit de las habilidades visuoconstructivas que requieren del funcionamiento ejecutivo, sugiriendo la existencia de un posible marcador endofenotípico para la enfermedad.

Esta investigación proporciona nueva información acerca de los endofenotipos neurocognitivos subyacentes en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette de la población antioqueña, sirve de base para futuras investigaciones que busquen un mayor acercamiento neuropsicológico de este trastorno. Los endofenotipos brindan estrategias para calcular el impacto de factores genéticos sobre la función cognitiva e indican un grado alto de vulnerabilidad y susceptibilidad genética. Los endofenotipos han dado importantes aportes a la neurociencia y neuropsicología, pretenden salvar las imprecisiones de los diagnósticos categoriales, identificar sujetos con un riesgo elevado a padecer alteraciones neurocognitivas, buscar estrategias de actuación preventiva y delinear pautas de intervención.

13. **CONCLUSIONES**

Los resultados replican lo documentado en otras investigaciones, permiten conocer las características neuropsicológicas que describen a los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette en población antioqueña, evidente por bajo desempeño en tareas de atención y funcionamiento ejecutivo en relación a los familiares no afectados y grupo de comparación. Las diferencias indican que los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette presentan deficiencia en atención sostenida, selectiva, alteraciones en la memoria de trabajo, regulación de la conducta, tienen déficit en metacognición, inhibición cognitiva y conductual. Estas dificultades pueden reflejarse en el desempeño académico y laboral, por lo tanto, se resalta la importancia de la participación del profesional de neuropsicología en el equipo multidisciplinario.

Los endofenotipos permiten una mejor definición del fenotipo reflejan mejor el efecto de genes implicados y facilitan la comprensión del mecanismo neurocognitivo subyacente, debido a que son la manifestación más próxima de la enfermedad. Hasta el momento, no se ha reportado investigaciones que intenten comprender los procesos neuropsicológicos y la vulnerabilidad genética en los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette y familiares de primer grado no afectados. El presente estudio tamiza como posible endofenotipo neurocognitivo o marcador de rasgo el déficit evidente en las habilidades visuoconstruccionales. Estos hallazgos permiten implementar métodos de evaluación neuropsicológica sensibles y objetivos, se indica la figura compleja de rey como instrumento de medición eficaz para determinar el déficit de las habilidades visuoconstruccionales. Por lo tanto, la figura compleja de Rey debe incluirse en el protocolo de evaluación en la práctica clínica y cognitiva de los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette. Los endofenotipos neurocognitivos permiten establecer objetivos y delinear pautas de intervención a partir del déficit patognomónico del trastorno.

El análisis de endofenotipo neurocognitivo en el presente estudio cumple con los criterios de heredabilidad, especificidad y replicabilidad; además, la participación de individuos controles permiten especificar los marcadores de vulnerabilidad del Trastorno de Gilles de la Tourette y son replicables puesto que, son fácilmente medibles y existen estrategias estándar para su

evaluación. Los resultados están de acuerdo a los criterios usados por Gottesman y Gould, (2003). En este trabajo se pudo determinar como el endofenotipo neurocognitivo asociado, tiene mayor prevalencia en los pacientes afectados, cosegrega con el fenotipo clínico en miembros sanos de la familia y en una proporción mayor que en la población general.

Éste el primer estudio en Colombia que establece endofenotipos neurocognitivos candidatos en pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, considerada como una enfermedad neuropsiquiátrica rara, desconocida y subestimada clínicamente por profesionales de salud mental. Adicionalmente, permite comprender los mecanismos neurobiológicos y neurocognitivos subyacentes a este síndrome.

14. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÒN.

El análisis de las variables sociodemográficas, comorbilidad, severidad de los tics, tipo de medicación y coeficiente intelectual no constataron asociaciones significativas en las variables neurocognitivas estudiadas, como consecuencia de la heterogeneidad y variabilidad de la muestra.

Desde el diseño de la investigación se trato de emparejar por edad y grado escolar a los pacientes con Trastorno de Gilles de la Tourette, familiares no afectados y grupo control. No se controló la variable sexo. Diferentes estudios parecen señalar que hombres y mujeres tienen rendimiento diferente cuando ejecutan determinadas tareas asociadas a los hemisferios cerebrales. No obstante, se encuentran en menor medida trabajos que tratan de explicar que no existen diferencias reales de lateralización relacionadas con el sexo. Por todo ello, es importante hacer observaciones cualitativas que permita observar las estrategias que los sujetos utilizan para resolver los problemas. Puesto que es posible que un hombre y una mujer tengan los mismos resultados cuantitativos, pero el tipo de procesamiento haya sido diferente en ambos.

15. RECOMENDACIONES.

El uso de los endofenotipos disminuye el tamaño de la muestra requerido porque aumenta el número de individuos útiles para el estudio. No obstante, se recomienda la aplicación del protocolo en una muestra grande y homogénea, que permita predecir el comportamiento de variables comorbilidad, severidad de los tics y tipo de medicación, factores que influyen en la variabilidad de resultados en esta población.

Es importante comprender que la heredabilidad como criterio para la validación de un endofenotipo, no es estática o única para un determinado rasgo, porque está influida por un factor variable, que es el ambiente, y por tanto, los resultados son validos para la población, el entorno y el momento en que se hizo.

Los estudios futuros deberían buscar y examinar vínculos con polimorfismo genéticos y anomalías neurofisiológicas del cerebro (estructurales, funcionales y neuroquímicas). También deberían evaluar las consecuencias clínicas de las anomalías cognitivas presentadas en el ámbito académico y laboral.

Para evaluar la estabilidad del marcador de estabilidad se sugiere la realización de estudios longitudinales para verificar que el endofenotipo este presente antes, durante y después de los episodios agudos de la enfermedad. Teniendo en cuenta que al examinar los pacientes con Trastornos de Gilles de la Tourette en diferentes momentos de la vida, el cuadro clínico puede ser distinto y los síntomas disminuyen con la edad.

16. CONSIDERACIONES ETICAS

En atención a la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, con la Declaración de Helsinki (Revisión de 2.000) y las Normas Éticas Internacionales para Investigaciones Biomédicas de la Organización Mundial de la Salud (1996). Es clasificado como una **Investigación de Riesgo Mínimo,** puesto que utiliza medios no invasivos, no ofrece ningún tipo de riesgo biológico o psicológico. Las molestias son menores en tanto que lo único que se les pide a los participantes es el trasladarse al lugar donde se realizara las pruebas neuropsicológicas.

La investigación contribuye al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos de los seres humanos. El participante tendrá la oportunidad de leer la justificación, objetivos, procedimientos y propósitos de la investigación. Igualmente, conocerá que es una investigación de riesgo mínimo, al igual que la identificación de los investigadores. Contara con la autorización previa de la institución participante y seguidamente, se adjunta el consentimiento informado, firmado por el participante y/o su representante legal.

Consentimiento informado

Universidad San Buenaventura de Medellín.
Línea de Neurociencias Cognitivas: Neurobiología y Conducta.
Docente: Jorge Mauricio Cuartas Arias
Investigador: Julieth Viviana Becerra Córdoba.
Medellín – Colombia.

Consentimiento informado para niños de 7 a 11 años que participan en la investigación Endofenotipos neurocognitivos candidatos asociados al Trastorno de Gilles de la Tourette en población Antioqueña.

TÍTULO DEL PROYECTO: Endofenotipos neurocognitivos candidatos asociados al Trastorno de Gilles de la Tourette en población Antioqueña.

Después de haber leído comprensivamente toda la información contenida es este documento en relación con el estudio de investigación y después de haber recibido del doctor (a)_____explicaciones verbales sobre ella y satisfactorias respuestas a mis inquietudes, habiendo dispuesto el tiempo suficiente para reflexionar sobre las implicaciones de mi decisión, libre, consciente y voluntariamente manifiesto que he resuelto autorizar la participación de _____ de quien soy el representante legal o tutor, dada su imposibilidad de firmar este documento con completa autonomía por tratarse de un menor de edad.

En constancia, firmo este documento de consentimiento informado, en presencia del doctor (a) _____y dos testigos, en la ciudad de _____el dìa_____del mes de_____ del año_____.

Nombre del investigador_____Firma_____
Cèdula de ciudadanía_____

Nombre testigo_____ Firma_____
Cèdula de ciudadanía_____de_____

Consentimiento informado

Universidad San Buenaventura de Medellín.
Línea de Neurociencias Cognitivas: Neurobiología y Conducta.
Docente: Jorge Mauricio Cuartas Arias
Investigador: Julieth Viviana Becerra Córdoba.
Medellín – Colombia.

Consentimiento informado para adolescentes de 12 a 17 años que participan en la investigación Endofenotipos neurocognitivos candidatos asociados al Trastorno de Gilles de la Tourette en población Antioqueña.

TÍTULO DEL PROYECTO: Endofenotipos neurocognitivos candidatos asociados al Trastorno de Gilles de la Tourette en población Antioqueña.

Después de haber leído comprensivamente toda la información contenida es este documento en relación con el estudio de investigación y después de haber recibido del doctor (a)_____explicaciones verbales sobre ella y satisfactorias respuestas a mis inquietudes, habiendo dispuesto el tiempo suficiente para reflexionar sobre las implicaciones de mi decisión, libre, consciente y voluntariamente manifiesto que he resuelto autorizar la participación de _____ de quien soy el representante legal o tutor, dada su imposibilidad de firmar este documento con completa autonomía por tratarse de un menor de edad.

En constancia, firmo este documento de consentimiento informado, en presencia del doctor (a) _____y dos testigos, en la ciudad de _____el dìa_____del mes de_____ del año_____.

Nombre del investigador_____Firma_____
Cédula de ciudadanía_____

Nombre testigo_____ Firma_____
Cédula de ciudadanía_____de_____

Consentimiento informado

Universidad San Buenaventura de Medellín.
Línea de Neurociencias Cognitivas: Neurobiología y Conducta.
Docente: Jorge Mauricio Cuartas Arias
Investigador: Julieth Viviana Becerra Córdoba.
Medellín – Colombia.

Consentimiento informado para adultos de 18 años o más que participan en la investigación Endofenotipos neurocognitivos candidatos asociados al Trastorno de Gilles de la Tourette en población Antioqueña.

TÍTULO DEL PROYECTO: Endofenotipos neurocognitivos candidatos asociados al Trastorno de Gilles de la Tourette en población Antioqueña.

A usted señor (a) _____, Documento de identidad_____acompañante _____ le estamos invitando a participar en un estudio de investigación de potsgrado maestria en neuropsicología, respaldado por la universidad de San Buenaventura. Firma_____ Ciudad y fecha_____

Nombre del investigador_____Firma_____
Cèdula de ciudadanía_____

Nombre testigo_____ Firma_____
Cèdula de ciudadanía_____de_____

Primero, es importante que usted conozca que:

- Prevalece el criterio de respeto a la dignidad del participante y la protección de los derechos y bienestar. Por lo tanto, la participación en este estudio es absolutamente voluntaria, esto quiere decir, que si usted lo desea puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones.

- Es posible que no reciba ningún beneficio directo del estudio actual. Pues este estudio pretende comprender la enfermedad a través de la caracterización de los endofenotipos patognomónicos asociados al TGT.

- La evaluación neuropsicológica no vulnera las creencias religiosas, personales e ideológicas de los participantes.

2. INCONVENIENTES, MALESTARES Y RIESGOS

La evaluación neuropsicológica se considera un procedimiento sin riesgo a nivel médico. Se garantiza el derecho a su intimidad, se dará un manejo a esta información a un nivel confidencial absoluto.

2.1 **BENEFICIOS**

Debe quedar claro que usted no recibirá ningún beneficio económico por participar en este estudio. Su participación es una contribución para el desarrollo de la ciencia y el conocimiento. Sólo con la contribución solidaria de muchas personas como usted será posible para los científicos entender mejor las enfermedades, sus causas, la mejor manera de hacer pruebas diagnósticas y orientar mejor los tratamientos.

2.2**. CONFIDENCIALIDAD**

La información personal, los resultados de las pruebas neuropsicológicas serán de carácter confidencial y se utilizará solo para los objetivos de esta investigación protegiendo su identidad, la cual siempre se manejara con códigos o números que aseguren este propósito.

3. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Hay varios puntos generales que se debe mencionar para ayudarle a comprender algunos temas que indirectamente se relacionan con su participación en este estudio de investigación:

Derecho a retirarse del estudio de investigación.

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento. Sin embargo, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte del estudio a menos que usted solicite expresamente que su identificación y su información sea borrada de nuestra base de datos. Al retirar su participación usted deberá informar al grupo investigador si desea que sus respuestas sean eliminadas, los cuestionarios que se llenaron acerca de su situación serán incinerados.

Información médica no prevista.

Si usted obtiene información por parte de otros médicos o psicólogos de alguna enfermedad importante que no conocía antes de vincularse a este estudio, por favor contáctenos para incluirla en su historia clínica pues podría ser importante para nuestro estudio.

UNIVERSIDAD DE SAN BUENAVENTURA
MEDELLÍN
Calidad Humana y Profesional

Medellín, 26 de noviembre de 2010

Señor
JORGE MAURICIO CUARTAS ARIAS
Asesor de Trabajo de Grado.

Estudiante
JULIETH VIVIANA BECERRA CORDOBA

Asunto: Revisión consentimiento informado

Cordial saludo

Le manifestamos que el Consentimiento Informado de la investigación " ENDOFENOTIPOS NEUROCOGNITIVOS CANDIDATOS ASOCIADOS AL TRASTORNO DE GILLES DE LA TOURETTE POBLACIÓN ANTIOQUEÑA" corresponde a mínimo riesgo: **"el mínimo riesgo se da cuando se realiza alguna intervención en el sujeto para los requerimientos de cuidado y tratamiento, y al realizar éstos se toma información"** (Artículo 11 de la Resolución 008430 del Ministerio de Salud de Colombia, del 4 de octubre de 1993); ya fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de San Buenaventura - Seccional Medellín.

Atentamente,

CARLOS MARIO CARDONA RAMIREZ
Jefe Formación Humana y Bioética

JORGE ARTURO PEREZ PÉREZ
Secretario Comité de Bioética

FEDERICO BURGOS ACEVEDO
Asistente de Investigaciones

Paula C.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Abusamra, V. Miranda, M. & Ferreres, A. (2007). Evaluación de la iniciación e inhibición verbal en español. Adaptación y normas del test de Hayling. *Revista Argentina de Neuropsicología, 9,* 19-32

Abwender, D., Giacomo, P., Kurlan, R., Parry, K., Fett, K. & Cui, L. (1996). School problems in Tourette syndrome. *Arch Neurol, 53,* 509 - 11.

American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-IV). (4a ed). Washington DC: American Psychiatric Association.

Anderson, G., Pollak, E., Chatterjee, D., Leckman, J., Riddle, M., & Cohen, D. (1992). Postmortem analyses of brain monoamines and amino acids in Tourette's syndrome: A preliminary study of subcortical regions. *Archives of General Psychiatry, 49,* 584- 586.

Añaños, E. (1999). Psicología de la atención y la percepción. Barcelona: Servicio de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Ardila, A. & Pineda, D. (1991). *Neuropsicología, Evaluación clínica y psicométrica* Medellín: Prensa creativa.

Ardila, A, Roselli, M & Puente, A. (1994). *Neuropsychological assessment of the Spanish speaker.* New York: Plenum Press.

Ardila, A. (1995). Estructura de la actividad cognoscitiva. Hacia una teoría neuropsicológica. *Neuropsicologìa Latina, 1,* 21 – 32

Baddeley, A.D & Hitch G.J. (1974). Working memory. In Bower GA, ed. The psychology of learning and cognition. New York: Academic Press; 1974.

Baddeley, A.D & Hitch, G.J. (1994). Developments in the concept of working memory. Neuropsychology; 8: 484-93.

Baddeley, A.D & Sala, D.S. (1998) Working memory and executive control. In j. Tirapu-Ustárroz, et al Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L. The frontal cortex: executive and cognitive functions. Oxford: Oxford University Press.

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends Cogn Sci; 4 (11),* 417 – 423.

Barkley, R. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin, 121,* 65 – 94.

Benson, D. (1991). The role of frontal lobe dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology, 6,* 6 – 12.

Benton, A. (1989). "Constructional apraxia", Boller, F. y Grafman, J. Handbook of Neuropsychology, Amsterdam: Elsevier.

Benton, A. & Tranel, D. (1996). Visuoperceptual, visuospatial and Visuoconstructive Disorders. In Heilman, K & Valenstein, E. editors. Clinical Neuropsychology Assessment. 2 ed. New York: Oxford University Press.

Boone, K. (1998). Neuropsychological assessment of executive functioning. En Milner, B. & Cummings, J. eds. The human frontal lobes. New York: The Guilford Press.

Bornstein, R. (1991) Neuropsychological performance in adults with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res, 37,* 229–36.

Bornstein, R. & Yang, V. (2001) Neurological performance in medicated and unmedicated patients with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry, 148,* 468–71.

Bloch, M., Sukhodolsky, D., Leckman, J. & Schultz, R. (2006). Fine-motor skill deficits in childhood predict adulthood tic severity and global psychosocial functioning in Tourette's syndrome. J Child Psychol Psychiatry; 47: 551–9.

Brookshire, B., Butler, I., Ewing-Cobbs, L., & Fletcher, J. (1994). Neuropsychological characteristics of children with Tourette syndrome: evidence for a nonverbal learning disability? *J Clin Exp Neuropsychol*; 16: 289–302.

Braun, R., Randolph, C., Stoetter, B., Mohr E., Cox C., Vladar, K., Sexton, R., Carson, R., Herscovitch, P. & Chase, T. (1995): The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET Study. II: Relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology, 13*, 151-168

Buckley, P. & Messias, E. (2007). Clínicas psiquiátricas de Norteamérica. Esquizofrenia una enfermedad compleja que necesita una atención compleja. Barcelona: Elsevier.

Burin, D. Drake, M. & Harris, P. (2007). Evaluación neuropsicológica en adultos. Barcelona: Paidòs.

Calderón, R. & Calderón, R. (2003).Síndrome de Gilles de la Tourette: espectro clínico y tratamiento. *Revista de neurología 36*, 679 - 688

Castroviejo, P. (2004) Síndrome Gilles de la Tourette. *Revista de neurología, 39,* 56-59

Cavanna, A., Eddy, C. & Hugh, E. (2009). Cognitive Functioning in Tourette Syndrome. *Discovery Medicine, vol 8, 43*, 191-195.

Como, P. (2001). Neuropsychological function in Tourette Syndrome. *Advances in Neurology*; *Vol. 85*, 103-11.

Comings, DE. & Comings, BG. (1987). A controlled study of Tourette syndrome. I. Attentiondeficit disorder, learning disorder, and school problems. *Am J Hum Genet, 41,* 701- 41.

Conners K. (2002). Conners Continuos Performance Test (CPTII). Toronto: Multi Health Systems.

Cope, M. T., Georgiou, N., Bradshaw, J. L., Iansek, R., & Phillips, J. G. (1996). Simon effect and attention in Parkinson's disease: A comparison with Huntington's disease and Tourette syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 18,* 276-290.

Corbetta, M., Kincade, J., Ollinger, J., McAvoy, M. & Shulman, G. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience, 3,* 292 – 297.

Cornelio, J. (2008). Neurobiología del síndrome de Tourette. *Revista de neurología, 46,* 21 – 23.

Chang,S., McCracken, J., & Piacentini, J. (2007). Neurocognitive correlates of child obsessive compulsive disorder and Tourette syndrome. *Journal Of Clinical and Experimental Neuropsychology, 29 (7),* 724–733

Channon, S., Flynn, D. & Robertson, M. (1992). Attentional deficits in Gilles de la Tourette's Syndrome. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol; 5,* 170–7.

Channon, S., Crawford, S., Vakili, K. & Robertson M. (2003). Real-life-type problem-solving in Tourette's syndrome. *Cogn Behav Neurol*; 16:3–15.

Channon, S., Pratt, P. & Robertson, M. (2003). Executive Function, Memory, and Learning in Tourette's Syndrome. *Neuropsychology, Vol. 17, 2,* 247–254.

Channon, S., Gunning, A., Frankl, J. & Robertson, M (2006). Tourette's Syndrome (TS): cognitive performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology; 20,* 58–65.

Channon, S., Drury, H., Orth, M., Martinos, M., Robertson, M & Crawford, S. (2009). Tourette's Syndrome (TS): Inhibitory Performance in Adults With Uncomplicated TS. *Neuropsychology, Vol. 23, 3,* 359–366

De la Torre, G. (2002). El modelo Funcional de atención en Neuropsicología. *Revista de psicología General y Aplicada, 55,* 1, 113 – 121.

Diaz, A. & Rouleau, G. (2008). Closer look at the history and genetics of Tourette syndrome. *Salud Mental, 31,*103-110

Dooley, J. (2006). Tic disorders in childhood. *Seminars in Pediatric Neurology. 13,* 231–242.

Eddy, C., Rizzo, R. & Cavanna, A. (2009). Neuropsychological aspects of Tourette syndrome: *A review. Journal of Psychosomatic Research, 67, 503–513*

Eichele, H., Eichele, T., Hammar, A., Freyberger, H., Hugdahl, K. & Plessen, K. (2009). GO/No - Go Performance in boys with Tourette Syndrome. *Child Neuropsychology, 1,* 1–7.

Fejerman, N. & Fernández, E. (2007). Neurología pediátrica. (3ª ed) Buenos Aires: Médica Panamericana.

Ferrari, M., Matthews, W. & Barabas, G (1984). Children with Tourette Syndrome: results of psychological tests given prior to drug treatment. *Dev Behav Pediatr, 5,* 116–9.

Freides, D. (2009). Trastornos del desarrollo un enfoque neuropsicològico. 3ª edición. Barcelona: Editorial Ariel.

Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanism of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research, 39,* 147 – 165.

Gabrieli, J., Singh, J., Stebbins, G. & Goetz, C. (1996) Reduced working memory span in Parkinson's Disease: evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. Neuropsychology, 10, 322–32.

Gainotti, G. (1985). Constructional apraxia. En: Frederiks JMA (ed). *Handbook of clinical neurology. Clinical neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.

Garcia, A., Carrera,I., Martínez, M., Garaizar, C. & Prats, J. (2003). Factores que influyen en la remisión a corto plazo de los tics en niños con síndrome de Gilles de la Tourette. *Revista de neurología, 37,* 902 – 903

García, J. (1997). Psicología de la atención. Madrid: Síntesis, S.A.

García, J., Valencia, A., Duarte, Cornejo, J., Carrizosa J., Cuartas, J. Zuluaga, N., Bedoya G. & Ruiz, A. (2006). Análisis de ligamiento genético del síndrome de Gilles de la Tourette en una familia colombiana. Medellín: *Revista de neurología, 42,* 211-6.

García, R., Perea, E., Romero, J., Rivas, F., Ruiz, C., Oviedo, E. & Mulas, M. (2008). Adaptación al español y validez diagnóstica de la Yale Global Tics Severity Scale. *Revista de neurología, 46,* 261

Gardner, H. (1975). The sbattered mind. *New York: Vintage Books*.

Georgiou, N., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G., & Chiu, E. (1995). The Simon effect and attention deficits in Gilles de la Tourette's syndrome and Huntington's disease. *Brain, 118,* 1305-1318.

Georgiou, N., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G., & Chiu, E. (1996). The effect of Huntington's disease and Gilles de la Tourette's syndrome on the ability to hold and shift attention. *Neuropsychologia, 34,* 843-851.

Georgiou, N., Bradshaw, J., & Phillips, J. (1998). Directed attention in Gilles de la Tourette Syndrome. *Behavioural Neurology, 11,* 85-91.

Geschwind, N. (1965). Desconnexion syndromes in animals and man. Brain, 88, 237 – 294; 585-644.

Gil, R. (2001). Manual Neuropsicología. (2ª ed.). Barcelona: Masson, S.A.

Gioia, G. A., Isquith P.K., Kenworthy, L. & Barton, R.M. (2002). Profiles of everyday executive function in acquired and developmental disorders. *Child Neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence, 8,* 121-137.

González, A., Sánchez, C & Junqué, C. (1997). La atención: una compleja función cerebral. *Revista de Neurología; 25,* 148, 1989-1997

Gottesman, II. & Gould, T. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry; 160:* 636-45.

Guérin, F., Ska., B. & Belleville, S. (1999). Cognitive processing of drawing abilities. *Brain and cognition*, 40, 464-478.

Grossi, D. & Trojano, L. (1999). Constructional apraxia. En: Denes, G., Pizzamiglio, L. *Handbook of clinical and experimental neuropsychology* (pp. 441-450). Hove. Psychology Press.

Hales, R. & Yudofsky, S. (2005). Tratado de psiquiatría clínica. (4 ed). Barcelona: Masson S.A.

Harris, L., Schuerholz, L., Singer, H., Reader, M. & Braun, J., (1995). Executive function in children with Tourette syndrome and/or comorbid anxiety-deficit hyperactivity disorder. *J Int neuropsychol Soc, 15*, 11–6

Heilman, K. (1979). Apraxia. En Heilman, K y Valenstein, E. (Eds). Clinical Neuropsychology. New York: Oxford University Press.

Hemmings, S., Kinnear, C. & Lochner, C. (2004). Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: Investigating Genetic Clinical Correlates. *Psychiatry Res, 128*, 175-182.

Hyde, T., Stacey, M., Coppola, R., Handel, S., Rickler, K., & Weinberger, D. (1995). Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: A quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology, 45,* 1176--1182.

Humpreys, M. & Revelle, W. (1984). Personality, motivation and performance: A theory of the relationship between individual differences and information processing. Psychologycal Review; 91, 153 – 184.

Jankovic, J. (2002). Síndrome de Gilles de la Tourette. *N Engl J Med, 345, 16,* 1184-1192

Johannes, S., Wieringa, B., Mantey, M., Nager, W., Rada, D., Müller-Vahl, K., Emrich, H., Dengler, R., Münte, T., & Dietrich, D. (2001). Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive–Compulsive Disorder. *Acta Neurol Scandinavica, 104,* 36–43

Joselevich, E., Bernaldo, G., Moyano, M. & Osvaldo, R. (2007). AD – HD, qué es, qué hacer: recomendaciones para padres y docentes. (1ª ed) Buenos Aires: Paidòs.

Keen -Kim, D. & Freimer, N. (2006). Genetics and epidemiology of Tourette syndrome. *Journal of child Neurology, 21,* 665 – 671.

Kolb, B. & Whishaw, I. (2006). Neuropsicología Humana. (5ª ed). Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana.

Labos, E. & Manes, F. (2008). Tratado de neuropsicología clínica. 1 a ed. Buenos Aires: Librería Akadia Editorial.

Leal, D. & Mejia, M. (2003) Estudio de caso: Relación entre la calidad de vida y el Síndrome Gilles de la Tourette. Pontificia Universidad Javeriana.

Leckman, J. (2002). Tourette's syndrome. *Lancet, 360,* 1577–1586.

Leòn – Carriòn, J. (1995). Manual de neuropsicología Humana. Madrid: S.XXI.

Lezak, M. (1995). Neuropsychological Assesment. (3ª ed) New York: Oxford University Press.

Lezak, MD. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed). New York. Oxford University Press.

Lopera, F. (2008). Funciones ejecutivas aspectos clínicos. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8,* 1, 59-76

Mahone, E., Kohn, C., Cutting, L., Singer, H. & Denckla, M. (2001) Executive function in fluency and recall measures among children with Tourette's Syndrome or ADHD. *J Int Neuropsychol Soc*; 7: 102–11.

Margolis, A., Donkervoort, M., Kinsboarne, M. & Peterson, B. (2006). Interhemispheric connectivity and executive functioning in adults with Tourette Syndrome. *Neuropsychology; 20,* 66–76.

Martínez & Avellaneda (2002). Asociación Andaluza de pacientes con Síndrome de Tourette y Trastornos asociados. *1e Congreso Nacional de Síndrome de Tourette y Trastornos Asociados.* Madrid.

Mathews, C., Waller, J & Glidden, D. (2004). Comportamiento Autodestructivo en el Síndrome de Tourette *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 75, 8,* 1149-1155.

McGue, M., Bouchard, T., Liquen, D. & Feuer, D. (1984). Information processing abilities in twins reared apart. *Intelligence, 8,* 239 – 258.

Mesulam, M. (1985). Attention confusional states, and neglect. *Principles of Behavoral Neurology.* Philadelphia FA Davis.

Mesulam, M. (1990). Large –scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology, 28,* 597 – 613.

Mink, J. (1993). Thach WT. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol, 3,* 950-7.

Mink, J. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol, 50,* 381-425.

Miranda, A., Jaramillo, C., & Valencia, J. (2003). El estudio de los endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista colombiana de psiquiatría, 003,* 237 – 248.

Miranda, M. (2000). Tics, Obsesiones y Síndrome de Gilles de la Tourette: Actualización Clínica. *Rev Chil Neuro-Psiquiat, 38, 2,* 112-121

Mirsky, A., Anthony, B., Duncan, C, Ahem, M & Kellam, S. (1991). Analysis of the elements of attention: A neuropsychological approach. *Neuropsychology Rewiew, 2,* 109 – 145.

Monte, V., Geffen, G., Carroll, A., Bailey, M. & Campling, N. (2007). Dual Task Performance in Children With Tourette Syndrome: Controlling for Comorbid ADHD. *Brain impairment, Vol 8,1,* 10–21

Müller, S., Johannes, S., Wieringa, B., Weber, A., Müller-Vahl, K., Matzk, M., Kolbe, H., Dengler, R & Münte, T. (2003) Disturbed monitoring and response inhibition in patients with Gilles de la Tourette Syndrome and co-morbid obsessive compulsive disorder. *Behavioural Neurology, 14,* 29–37

Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas en Sujetos Humanos, OPS/CIOMS, Publicación Científica Nº 563, Washington, 1996.

Osterrieth, P. (1944). "Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire [The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory]". *Archives de Psychologie;* 30, 286–356.

Oviedo, G. (2004). Trastorno de la Tourette. MedUNAB, *7, 125-29.*

Ozonoff, S., Strayer, D., McMahon, W., Filloux, F (1998). Inhibitory deficits in Tourette's Syndrome: a function of comorbidity and symptom severity. *J Child* Psychiatry; 39:1109–18.

Pauls, D., Raymond, C. & Stevenson, J. (1991). A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet; 48:* 154-63.

Perea, V., Ladera, V. & Echeandìa, C. (2001). Neuropsicología. Libro de trabajo. 2a ed. Salamanca: Amarù Ediciones.

Peterson, B., Riddle, M., Cohen, D., Katz, L., Smith, J., Hardin, M., & Leckman, J. E (1993). Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using 3-D reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology, 43,* 941-949.

Peterson, B., Skudlarski, P. & Anderson, A. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry, 55,* 326-33.

Peterson, B., Staib, L., Scahill, L., Zhang, H., Anderson, C, Leckman, J., Cohen, D., Gore, J., Albert, J. & Webster, R. (2001). Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry; 58,* 427–440.

Pickering, S., Baquès, J. y Gathercole, S. (1999). Protocolo de memoria operativa. *Grupo de neurociencias. Facultad de educación. Universidad de Antioquia.*

Pineda, D. (2000). La función ejecutiva y sus trastornos. *Revista de Neurología, 30,* 764 – 8.

Pitarque, A & Algarabel S. (1989). Evaluación de los métodos conexionistas de simulación. *Ponencia presentada en el 1er simposium nacional de metodología de las ciencias del comportamiento*. Salamanca.

Posner, M & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in Neuroscience, 17,* 75 – 79.

Posner, M., & Rothbart, M. (1994). Attentional regulation: From mechanism to culture. En Bertelson, P., Elen, P. & D'Ydewalle, *International Pespectives on psychological Science. Vol 1* 41 - 55

Posner, M. & Petersen, S. (1994). The attention system of the human Brain. *Annual Review in Neuroscience, 13,* 25 – 42.

Posner, M. & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in Neurosciences, 17,* 75 – 79.

Posner, M. & Petersen, S. (1994). The attention system of the human brain. *Annual Review in Neurosciences, 13,* 25 – 42.

Poysky, J., Khan, H., Krull, K. & Jankovic, J. (2006) Executive dysfunction and comorbid conditions in Tourette syndrome. *Mov Disord, 21,* S695–6.

Plessen, K., Wentzel-Larsen, T., Hugdahl, K., Feineigle, P., Klein, J., Staib, L., Leckman, J., Bansal, R. & Peterson, B. (2004). Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder. *American Journal of Psychiatry; 16,* 2028–2037.

Price, R., Kidd, K., Cohen, D., Pauls, D. & Leckman, J. (1985). A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatr; 42:* 815-20.

Randolph, C., Hyde, T., Gold, J., Goldberg, T. & Weinberger, D. (1993). Tourette's Syndrome in monozygotic twins. *Neurology*; 50: 725–8.

Rasmussen, C., Soleimani, M., Carroll, A. & Hodlevskyy, O. (2009). Neuropsychological Functioning in Children with Tourette Syndrome (TS). *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 18, 4.* 315 – 307.

Reynolds, C y Kamphaus, R. (2003). RIAS. Escala de inteligencia de Reynolds. TER ediciones.

Rinaldi, M., Piras, F. & Pizzamiglio, L. (2010). Lack of awareness for spatial and verbal constructive apraxia. *Neuropsychologia,* doi; 10.1016/j. neuropsychologia.2010.01.026.

Roland, P. & Gulyas, B. (1995). Visual memory, visual imagery, and visual recognition of large field patters by the human brain: functional anatomy by positron emission tomography. *Cereb cortex,* 5, 79-93.

Robertson, M. (2008). The prevalence and epidemiology of Gilles de la *Tourette* syndrome: Part 2: Tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *Journal of Psychosomatic Research, 65,* 461–472

Robertson, M. & Cavanna, A. (2010). El síndrome de Tourette. Madrid: Alianza Editorial.

Roselli, M., Matute, E. & Ardila A. (2010). Neuropsicología del desarrollo infantil. México: Editorial El manual moderno.

Ruiz – Vargas, J. (1993). Atención y control: Modelos y problemas para una integración teórica. *Estudios de psicología general y aplicada, 85,* 551,534.

Sabbagh, Sigem. (2008). Solución de problemas aritméticos redactados y control inhibitorio cognitivo. *Univ. Psychol; 7,* 215-228.

Sack, H. (1999). Aspectos genéticos de las enfermedades comunes. In Sack G, editor Genética médica. México: McGraw Hill.

Sell, F. (2000). Enfermedad de Gilles de la Tourette. *Revista de neurología, 31,* 353 – 356.

Silverstein, S., Como, P., Palumbo, D., West, L., & Osborn, L. (1995). Multiple sources of attentional dysfunction in adults with Tourette's Syndrome: Comparison with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychology, 9,* 157- 164.

Schultz, R., Carter, A., Gladstone, M., Scahill, L., Leckman, J., Peterson, B., Zhang, H., Cohen, D. & Pauls, D. (1998). Visual-Motor Integration Functioning in Children With Tourette Syndrome. *Neuropsychology, 12;* 134-145

Shucard, D., Benedict, R., TekokKilic, A., & Lichter, D. (1997) Slowed reaction time during a continuous performance test in children with Tourette's syndrome. *Neuropsychology, 11*, 147–55.

Soprano, A. (2003). Evaluación neuropsicològica en niños. *Revista de neurología; 37 (1)*, 44-50

Spessot, A., Plessen, K. & Peterson, B. (2004). Neuroimaging of developmental psychopathologies—The importance of self-regulatory and neuroplastic processes in adolescence. *Adolescent Brain Development: Vulnerabilities and Opportunities; 1021*, 86–104.

Spreen, O & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological test. (2a ed). Administration, Norms and commentary. New York: Oxford University Press.

Stebbins, G., Singh, J., Weiner, J., Wilson, R., Goetz, C. & Gabrieli, J. (1995). Selective impairments of memory functioning in unmedicated adults with Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychology; 9*: 329–37.

Stern, E., Blair, C. & Peterson, B. (2008). Inhibitory deficits in Tourette's syndrome. *Dev Psychobiol*, 50, 1**,** 9-18.

Stuss, D. & Benson D. (1986). The frontal lobes. New York: Raven Press.

Stuss, D. (1992). Biological and psychological development of executive functions. Brain and Cognition, 20, 8 – 23.

Strub, R., & Black, F. (1993). Constructional ability. En: Strub, R.L., Black, FW. T*he mental status examination I neurology*. Philadelphia. Davis company

Sukhodolsky, D., Weisenberger, A., Scahill, L., Leckman, J. & Schultz, R. (2010). Neuropsychological Functioning in Clhildren With Tourette Syndrome With and Without Attention-

Def'icit/Hyperactvity Disorder. *Journal of the American Academy of child **&** adolescent psychiatry.* 49, 1155 – 1164.

Sutherland, R., Kolb, B., Schoel, W., Whishaw, I. & Davies, D. (1982). Neuropsychological assessment of children and adults with Tourette syndrome: a comparison with learning disabilities and schizophrenia. In: Friedhoff AJ, Chase TN, editors. Gilles de la Tourette syndrome. *New York: Raven Press;* 311–22.

Thibault, G., Connor, k., Stip, E & Lavoie, M. (2009) Electrophysiological manifestations of stimulus evaluation, response inhibition and motor processing in Tourette syndrome patients. *Psychiatry Research, 167,* 202–220

Tijero, B., Gómez, J. & Zarranz, J. (2009). Tics y síndrome de Gilles de la tourette. *Revista de neurología, 48,* 17 - 20

Tolouse, E. & Pieron, H. (1094). Test de Toulouse Pièron. Madrid: Editorial TEA.

Watkins, L., Sahakian, B., Robertson, M., Veale, D., Rogers, R., Pickard, K., Aitken, M. & Robbins, T. (2005). Executive function in Tourette's syndrome and obsessive–compulsive disorder. *Psychological Medicine, 35,* 571–582.

Weintraub, D., Moberg, P., Culbertson, C., Duda, J. & Katz, I. (2005). Dimensions of executive function in Parkinson's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord, 20,*140–4.

Wiener, J. & Dulcan, M. (2006). Tratado de psiquiatría de la infancia y la adolescencia. Barcelona: Masson S.A.

Woods, D., Murray, L., Fuqua, R., Seif, T., Boyer, L., & SÑ-iah, A. (1999). Comparing the effectiveness of similar and dissimilar competing responses in evaluating the habit reversal treatment for oral-digital habits in children. *Journal of Behavior Therapy an Experimental Psychiatry, 30,* 289-300.

Vallejo, J. & Berrios, G. (2006). Estados obsesivos. (3a ed). Barcelona: Editorial Masson.

Verena, S., Johannes, S., Wieringa, B., Weber, A., Muller-Vahlc, K., Matzked, M., Kolbeb, H., Denglerb, R. & Munte, M. (2003). Disturbed monitoring and response inhibition in patients with Gilles de la Tourette Syndrome and co-morbid obsessive compulsive disorder. *Behavioural Neurology* 14, 29–37

Verte, S., Geurts, H.M., Roeyers, H., Oosterlaan, J. & Sergeant, J.A. (2005). Executive functioning in children with autism and Tourette's Syndrome. *Dev Psychopathol; 17*:415–45.

Verte, S., Geurts, H., Roeyers, H. Oosterlaan, J & Sergeant, J. (2005) Executive functioning in children with autism and Tourette's Syndrome. Dev Psychopathol, 17, 415–45.