

Prof. Dr. Tiago V. Maia
Instituto de Medicina Molecular, Lisboa
imm.medicina.ulisboa.pt
Faculdade de Medicina, Univ. Lisboa
Av. Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal

Lisboa, 21-07-2016

Estimados miembros de la Asociación Madrileña de Pacientes con Síndrome de Tourette y Transtornos Asociados,

Por este medio, el grupo de investigación del Profesor Tiago Vaz Maia tiene el agrado de contactar a su asociación con el objetivo de presentarle nuestra línea de investigación sobre el Síndrome de Tourette y proponer una colaboración, entre nuestro grupo y su asociación (AMPASTTA).

Somos un grupo internacional conformado por neurólogos, psicólogos, ingenieros biomédicos y clínicos, con amplia experiencia en investigación científica y actividades clínicas. Nuestra línea de investigación está dirigida hacia la comprensión del Síndrome de Tourette a través del uso de herramientas de frontera tales como: imagenología del cerebro, modelos computacionales y genética.

Actualmente una de las líneas de investigación de nuestro laboratorio se enfoca en comprender y profundizar la etiología de los movimientos involuntarios (tics) característicos en el Síndrome de Tourette. El proyecto se encuentra en la fase de reclutamiento de adolescentes con el Síndrome de Tourette y adolescentes sanos con la misma edad y sexo.

Cabe mencionar que nuestro grupo tiene varias colaboraciones con hospitales y clínicas de Portugal. Sin embargo, ya que el Síndrome de Tourette es una enfermedad con poca incidencia y prevalencia en nuestro país, es muy difícil encontrar pacientes portugueses que pueden participar en el estudio.

Por ello, nos ponemos en contacto con ustedes, solicitando amablemente de su cooperación para reclutar pacientes españoles con el Síndrome de Tourette de entre 10 y 20 años (anexo al presente documento). A su vez, también solicitamos su apoyo para reclutar adolescentes españoles saludables, esto con la finalidad de evitar que los resultados del estudio sean influenciados por el idioma, la cultura y otros factores inherentes al país. Cabe señalar que, si después de nuestro contacto el paciente no está interesado, su número de teléfono e correo electrónico se elimina inmediatamente de nuestros archivos, el resto de la información recaba será tratada con seguridad y no será divulgada sin autorización de los pacientes.

Por otro lado, también solicitamos apoyo para para divulgar información sobre el estudio a través de los folletos que le adjuntamos a la presente.

Atentamente,

Prof. Tiago V. Maia y su grupo de investigación.

ANEXO

Justificação

El síndrome de Tourette se caracteriza por una alteración en el sistema dopaminérgico, de hecho nuestro grupo de investigación ha reportado que las neuronas dopaminérgicas de los pacientes con éste síndrome, se encuentran en un estado hiperactivo. En ese mismo estudio, también reportamos una relación entre la severidad de los tics y la actividad de estas neuronas (Wang, Maia et al., 2011, *American Journal of Psychiatry*). Por otro lado, se sabe que el principal tratamiento farmacológico del Síndrome de Tourette es el uso de bloqueadores de dopamina en el cerebro, sin embargo, su uso es poco eficiente. Por ello, el desarrollo racional de nuevos medicamentos, más eficientes y con menos efectos secundarios, es necesario para el tratamiento de esta enfermedad, para lograrlo es esencial entender con mayor detalle las alteraciones de la neurotransmisión dopaminérgica en el síndrome de Tourette. Por esta razón, actualmente nuestro grupo está interesado en utilizar una nueva tarea neuropsicológica que nos permite distinguir entre los diversos efectos de la dopamina, así como conocer la función en la formación y gravedad de los tics de una manera no invasiva. A través del análisis de los resultados obtenidos con ésta herramienta, nosotros determinaremos las alteraciones de la dopamina y mediremos simultáneamente la actividad neuronal.

Los resultados del presente proyecto permitirán el desarrollo de estrategias farmacológicas más eficaces para el tratamiento de esta enfermedad.

Publicaciones seleccionadas:

Wang, Z., **Maia, T. V.**, Marsh, R., Colibazzi, T., Gerber, A., & Peterson, B. S. (2011). The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 168, No. 12, pp. 1326-1337. [See also spotlight on this article by Greene and Schlaggar (2012), Insights for treatment in Tourette syndrome from fMRI, *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 16, No. 1, pp. 15-16.]

Maia, T. V., & Frank, M. J. (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nature Neuroscience*, Vol. 14, No. 2, pp. 154-162.

Huys, Q. J. M., **Maia, T. V.**, & Frank, M. J. (2016). Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. *Nature Neuroscience*, Vol. 19, No. 3, pp. 404-413.

Protocolo de estudio

1) Juego de ordenador y resonancia magnética

El componente central de este proyecto es la obtención de una imagen por resonancia magnética funcional en una sola sesión, durante la cual los participantes llevarán a cabo uno juego de ordenador. El juego se mostrará en una pantalla en la máquina de resonancia magnética; el participante responderá pulsando un botón. El juego presentará diferentes patrones en la pantalla y el participante deberá aprender en qué imágenes presionar el botón para ganar más puntos. El juego es una adaptación previamente utilizada en otros artículos publicados (Frank et al, 2006, Behavioral Neuroscience, Vals et al, 2011 Neuropsicología).

Como parte del protocolo de estudio, a todos los participantes se les tomarán imágenes anatómicas, que serán evaluados por neuroradiólogos del Hospital de la Cruz Roja, para determinar si hay alguna anomalía neurológica. Aunque esta prueba no se realiza cotidianamente a los pacientes con Síndrome de Tourette, los resultados obtenidos mediante ésta estrategia, será de gran utilidad para el diagnóstico de alteraciones neurológicas.

La resonancia magnética funcional es un procedimiento sin efectos adversos conocidos. Este procedimiento se utiliza de forma rutinaria en pacientes de todas las edades, desde niños hasta adultos mayores, y es usado para diagnóstico e investigación clínica. Al tratarse de un equipo con un espacio reducido, el paciente podría presentar ansiedad asociada. Esta condición puede ser reducida con ayuda de un técnico en resonancia magnética del Hospital de la Cruz Roja o de algún miembro de nuestro grupo de investigación.

2) La toma de muestra de saliva

Se tomará una muestra de saliva de los participantes con la finalidad de obtener muestras de ADN, para el análisis genético. Este procedimiento no es parte de la rutina clínica en el caso del Síndrome de Tourette, sin embargo, es un procedimiento extremadamente simple, sin ningún riesgo para el paciente.

3) Grabación de los tics

Se hará una grabación en vídeo de los pacientes con el Síndrome de Tourette en un período de 8 minutos, con el fin de analizar las características importantes de los tics (por ejemplo, frecuencia).

4) Entrevista clínica

Cada paciente con Síndrome de Tourette será evaluado clínicamente por el pediatra Dra. Andreia Leitão especializada en trastornos del desarrollo. Esta evaluación es para confirmar el diagnóstico del Síndrome de Tourette, evaluar si hay otro diagnóstico y conocer la gravedad de los trastornos psiquiátricos identificados. Esta evaluación consistirá en una consulta, que incluirá una entrevista semiestructurada para la estimación de posibles diagnósticos psiquiátricos y el uso de escalas de valoración de la gravedad de los síntomas. Estos procedimientos son equivalentes a los requeridos para una caracterización de diagnóstico rigurosa y completa en la práctica clínica

habitual. De esta manera, nos aseguramos de que los procedimientos adoptados están estandarizados. Los niños y adolescentes en el grupo de control también serán evaluados para descartar posibles diagnósticos psiquiátricos, en caso de no identificar alguna enfermedad psiquiátrica.

Además de la caracterización clínica, todos los participantes serán evaluados desde el punto de vista sociodemográfico y neuropsicológico, mediante pruebas estandarizadas. Se evaluará la situación socioeconómica, el coeficiente de inteligencia, la lateralidad (predominio de la mano derecha o izquierda) y diversos aspectos de la función cognitiva. Todos los participantes también responderán a un breve cuestionario para evaluar el estado de su desarrollo puberal. Estas pruebas se utilizan habitualmente en la práctica clínica y los resultados obtenidos a partir de ellas, nos proporcionan información adicional sobre el paciente sumamente útil para este proyecto de investigación. Tanto la evaluación clínica y la evaluación neuropsicológica se llevarán a cabo por un pediatra, quien está comprometido con mantener la privacidad y anonimato de los participantes.

Pacientes del estudio

Adolescentes de 10 a 20 años con **Síndrome de Tourette** o **tics** y **adolescentes sanos. Ningún participante debe tener** deterioro cognitivo, objetos metálicos en el cuerpo (incluyendo brackets en los dientes) ni claustrofobia.

Beneficios para el paciente al entrar en el estudio

Todos los participantes tendrán una resonancia magnética anatómica evaluada por un neuroradiólogo en el Hospital de la Cruz Roja para descartar cualquier anomalía neurológica.

Investigador principal: Prof. Dr. Tiago V. Maia

Colaboradores: Dra. Lena Ernst, Dra. Andreia Leitão, Ângelo Dias, M.Sc.

Localización y duración del estudio y los gastos

El estudio se llevará a cabo en Lisboa, en el Instituto de Medicina Molecular y el Hospital de la Cruz Roja, entre septiembre de 2016 hasta enero de 2017 (lunes, viernes y fin de semana). El estudio se lleva a cabo un día y tarda aproximadamente 8 horas. El estudio incluye la resonancia magnética, entrevista clínica, completar cuestionarios y coleccionar una muestra de saliva para el análisis genético. **Todos los gastos del viaje: transporte, alojamiento y alimentos, estarán cubiertos por nuestro grupo de investigación, tanto para el adolescente y el representante legal del menor.**