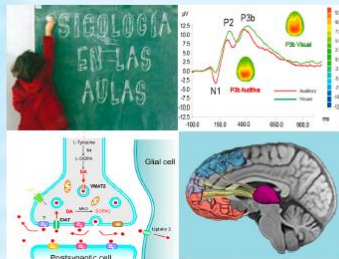




CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA
 de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid - 1,9 Créditos

IX Jornada Neurofisiológica
del Hospital Universitario Ramón y Cajal

Abordaje Multidisciplinar
de los
Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia.



7 y 8 de Noviembre de 2013
Salón de Actos. Planta 0 centro.
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Directores:

Dr. G. Lorenzo Sanz	Neurología Infantil S. de Pediatría.
Dr. R. Buenache Espartosa	Neurología Infantil S. de Pediatría.
Dr. A. Pedrera Mazarro	Servicio de Neurofisiología Clínica.

Intervención del transportador vesicular de monoaminas en el TDAH

G. Lorenzo Sanz

A. Sánchez Herranz¹

Unidad de Neurodesarrollo. Neurología Infantil.

S. Neurobiología-Investigación¹

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Neurobiología del TDAH

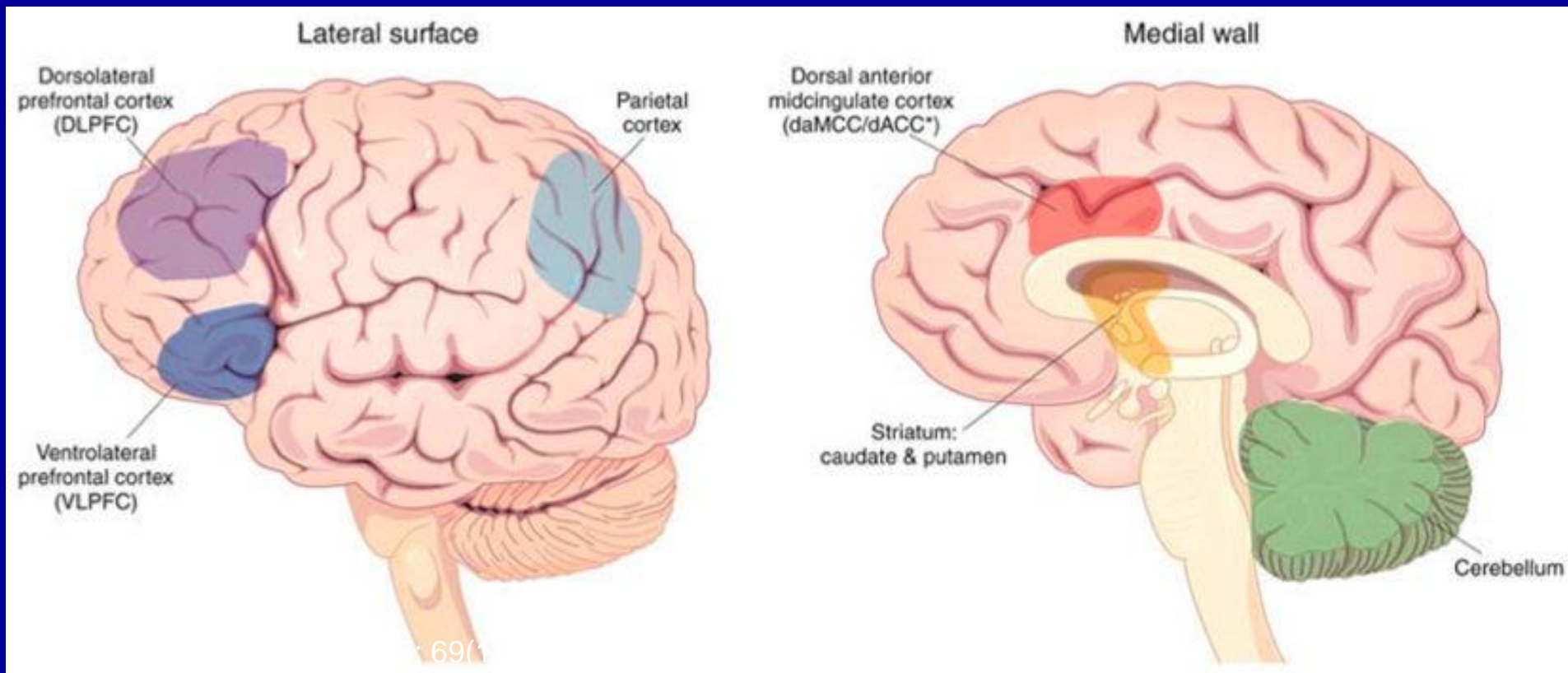
CORTEX DORSAL ANTERIOR MEDIAL DEL CINGULO (daMCC)

CORTEX DORSOLATERAL PREFRONTAL (CDLPF)

CORTEX VENTROLATERAL PREFRONTAL (CVLPF)

CORTEX PARIETAL

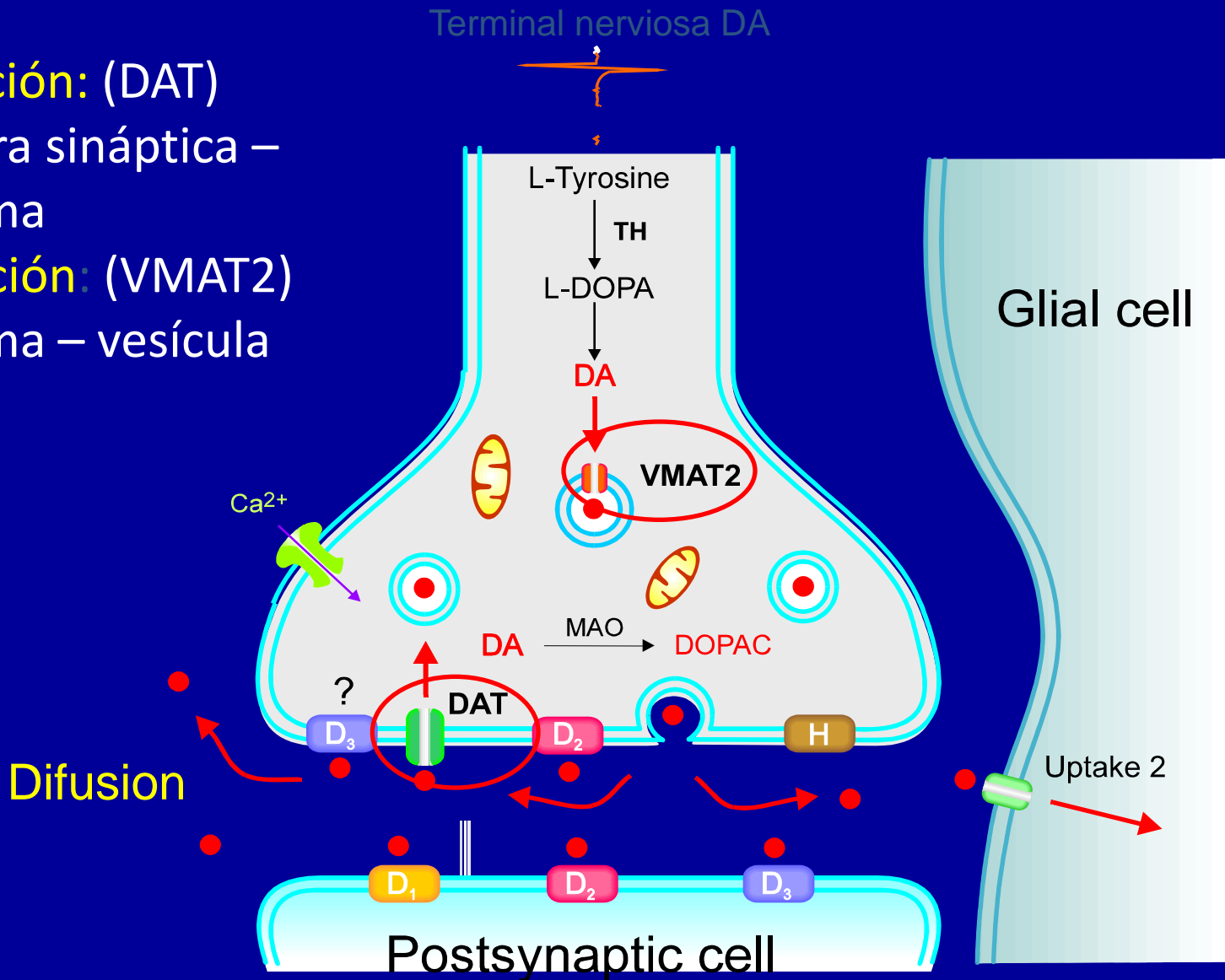
red fronto-parieto-cingular, así como el **ESTRIADO** y el **CEREBELO**, involucrados en las funciones de cognición, atención y control motor



Neurobiología del TDAH

Recaptación: (DAT)
hendidura sináptica –
citoplasma

Traslocación: (VMAT2)
citoplasma – vesícula

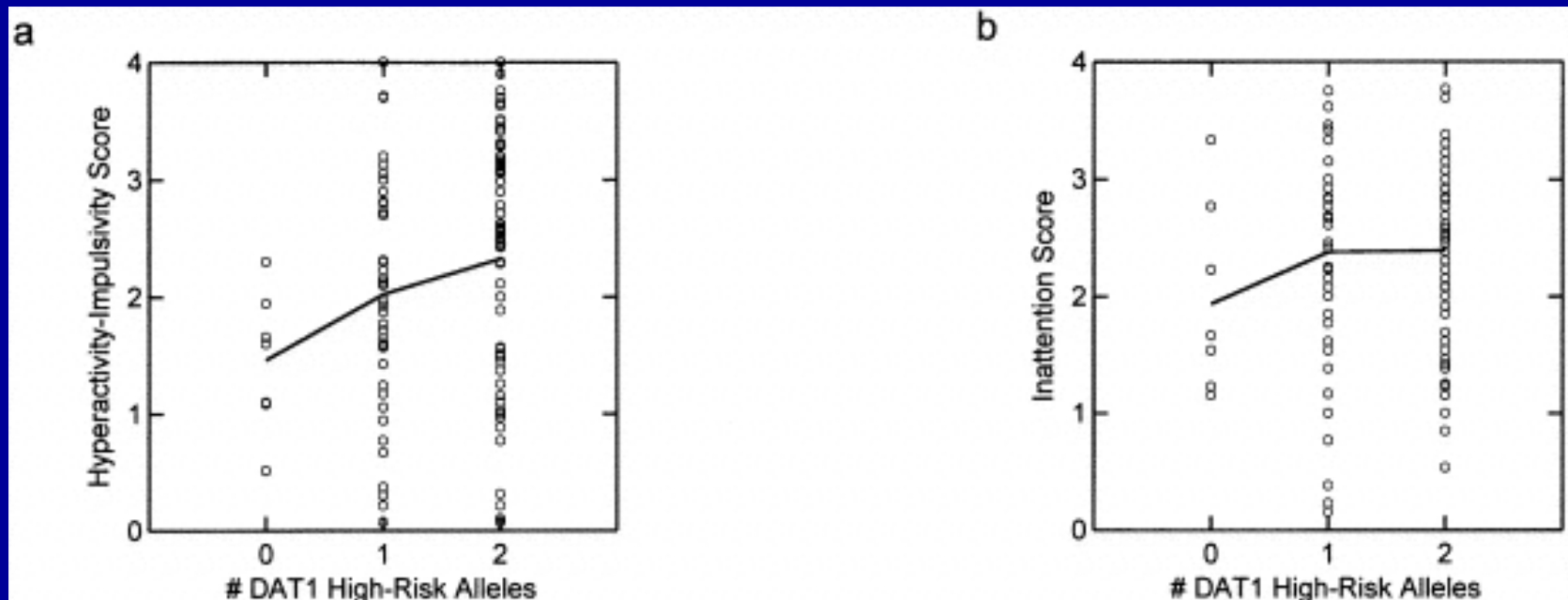


Neurobiología del TDAH

Implicación de la Dopamina: evidencias genéticas

gen del transportador de dopamina (DAT1), localizado en el cromosoma 5p15.3

- Polimorfismos en este gen se han relacionado con hiperactividad-impulsividad (Cook y cols 1995, Gill y cols 1997, Waldman 1998)



Análisis de regresión que muestra relación entre el número de alelos de DAT1 con hiperactividad-impulsividad pero no con inatención. Waldman ID y cols AM J Hum Genet 1998

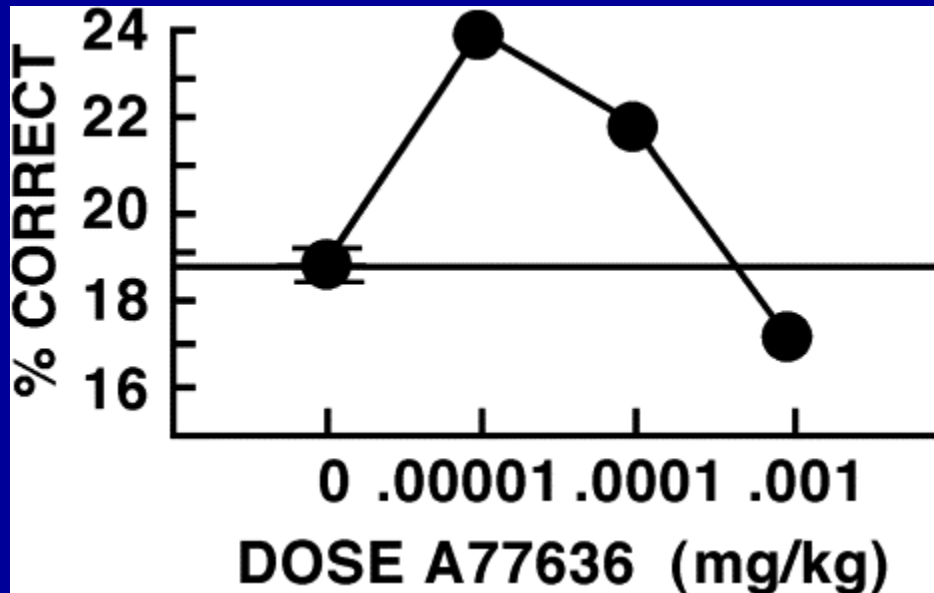
Neurobiología del TDAH

Implicación de la Dopamina: evidencias experimentales

D1, receptor predominante. **Dosis bajas de agonistas D1 mejoran la función del CP** (memoria de trabajo y regulación de la atención) y dosis altas la impiden

D2 (D2, D3, D4 y D5). D4 alta afinidad por NA.

D4 receptor de catecolaminas (mas que receptor de dopamina)



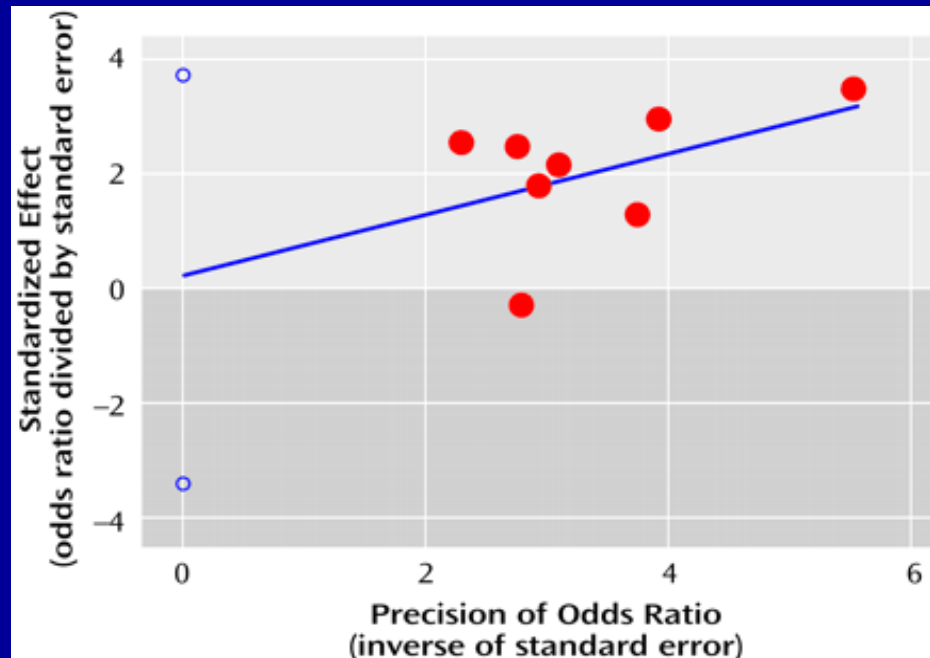
A77636, agonista de receptores D1
Dosis bajas de A77636 mejoran la realización de tareas que dependen de la memoria de trabajo, en monos, mientras que dosis altas las impiden

Neurobiología del TDAH

Implicación de la Dopamina: evidencias genéticas

Gen del receptor de dopamina D_4 (DRD4, en cromosoma 11p15.5)

- Polimorfismos de este gen se han relacionado con síntomas de inatención (Waldman y cols 1997, Swanson y cols 2000) pero no ha sido confirmada por otros (Castellanos y cols 1998)



Metanálisis asociación alelo 7 receptor DRD4 en TDHA. Faraone y cols Am J Psychiatry 2001

Neurobiología del TDAH

Implicación de la Noradrenalina: evidencias experimentales

Dosis bajas: mayor afinidad por **adrenoreceptor α -2A**. Mejora memoria de trabajo y distractibilidad

Dosis altas: mayor afinidad por adrenoreceptor α -1. Impide las funciones del cortex prefrontal.

Antagonistas α -1-adrenoreceptor, recuperan la pérdida de funciones cognitivas del cortex prefrontal, inducida por estres

ADVANCING THE NEUROSCIENCE OF ADHD

Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Functions

Amy F.T. Arnsten and Bao-Ming Li

BIOL PSYCHIATRY 2005;57:1377–1384

Neurobiología del TDAH

Implicación de la serotonina: estudios neurobiológicos

Disminución de densidad de transportador en plaquetas de 5-HT, menor disponibilidad sináptica de 5HT, en pacientes TDAH que en controles, que puede relacionarse con impulsividad cognitiva (distractibilidad)

World J Biol Psychiatry. 2002 Apr;3(2):96-100.

Serotonin platelet-transporter measures in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical versus experimental measures of impulsivity.

Oades RD, Slusarek M, Velling S, Bondy B.

University Clinic for Child and Adolescent Psychiatry, Essen, Germany. oades@uni-essen.de

Impulsivity in terms of aggression, suicide or poor cognitive control has been associated with low synaptic availability of serotonin (5-HT) in adults and children. However, characteristics of the 5-HT transporter have not been studied in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD: combined type), where impulsivity is a core symptom. Here, we explored in 20 children with ADHD the relationship of the density (B_{max}) and affinity (K_d) of the platelet 5-HT transporter measured with [3H] paroxetine to both clinical ratings of impulsivity (Conners' Parent Questionnaire), and an experimental measure of impulsivity (the ability to withhold a prepotent response in the "stop-signal" paradigm). Decreases of affinity (increased K_d) correlated with a low probability of response inhibition, but not with the clinical ratings of impulsivity. However, ratings of distractibility and impulsivity correlated with the experimental measure of response-inhibition. In contrast, increased transporter affinity (low K_d) correlated modestly with higher ratings of aggressive and externalising behaviour. B_{max} was not associated with any behavioural score. We conclude that the synaptic availability of 5-HT is under the control of the 5-HT transporter binding site affinity and that low affinity may be related to cognitive impulsivity (distractibility). Increased affinity of the transporter may also be related to conduct disturbance.

Neurobiología del TDAH

Implicación de la serotonina: estudios genéticos

Sobre-expresión del alelo largo del promotor del gen transportador de 5-HT en TDAH

Manor, I., y cols. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 91–95 (2001)

Seeger, G., y cols. *Molecular Psychiatry*, 6, 235–238 (2001)

Retz, W., y cols. *Neuroscience Letters*, 319, 133–136 (2002)

Behavioral Sciences and the Law

Behav. Sci. Law 22: 415–425 (2004)

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/bsl.589

RESEARCH REPORT

Association of Serotonin Transporter Promoter Gene Polymorphism with Violence: Relation with Personality Disorders, Impulsivity, and Childhood ADHD Psychopathology

Wolfgang Retz, M.D.,^{1*} Petra Retz-Junginger,
Ph.D.,¹ Tillmann Supprian, M.D.,²
Johannes Thome, M.D., Ph.D.³
and Michael Rösler, M.D.¹

Neurobiología del TDAH

Implicación de la serotonina: estudios genéticos

Behavioral and Brain Functions



Research

Open Access

The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis

Robert D Oades*¹, Jessica Lasky-Su², Hanna Christiansen¹,
Stephen V Faraone³, Edmund JS Sonuga-Barke^{4,12,16,17},
Tobias Banaschewski⁵, Wai Chen⁶, Richard JL Anney⁷, Jan K Buitelaar⁸,
Richard P Ebstein⁹, Barbara Franke^{8,10}, Michael Gill⁷, Ana Miranda¹¹,
Herbert Roeyers¹², Aribert Rothenberger¹³, Joseph A Sergeant¹⁴, Hans-
Christoph Steinhausen¹⁵, Eric A Taylor¹⁶, Margaret Thompson⁶ and
Philip Asherson¹⁶

Behavioral and Brain Functions 2008, 4:48

Neurobiología del TDAH

Implicación de la neurotransmisión colinérgica: estudios experimentales

Fundamentalmente a través de los receptores nicotínicos de ACh

La nicotina ha demostrado efectos procognitivos en estudios experimentales en humanos y en animales

Parches transdérmicos de nicotina, adultos con TDAH, fumadores y no fumadores, mejoran la capacidad de concentración



Available online at www.sciencedirect.com



Pharmacology, Biochemistry and Behavior 88 (2008) 407–417

**PHARMACOLOGY
BIOCHEMISTRY
AND
BEHAVIOR**

www.elsevier.com/locate/phambiochembeh

Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder

Alexandra S. Potter*, Paul A. Newhouse

Clinical Neuroscience Research Unit, Department of Psychiatry, College of Medicine, University of Vermont, Burlington, VT 05401, United States

Received 25 May 2007; received in revised form 8 September 2007; accepted 19 September 2007

Available online 26 September 2007

Neurobiología del TDAH

Evidencias genéticas: estudios metanalíticos

Gene	Location	Polymorphism	Risk allele	# Studies (TDT/CC or HHRR)	Meta-analysis model (fixed/random)	Results		Q statistic	
						OR (95% CI)	χ^2 (<i>P</i> value)	χ^2 (<i>P</i> value)	<i>I</i> ²
<i>DAT1</i>	3'UTR	VNTR	10 repeat	34 (15/19)	Random	1.12 (1.00–1.27)	3.66 (0.028)	92.97 (<0.000001)	65
	Intron 8	VNTR	3 repeat	5 (4/1)	Random	1.25 (0.98–1.58)	3.35 (0.034)	11.22 (0.012)	64
	Exon 8	rs6347	Unknown	6 (3/3)	Random	1.08 (0.94–1.22)	1.21 (0.272)*	5.81 (0.325)	14
	3'UTR	rs27072	'G' allele	7 (5/2)	Random	1.20 (1.04–1.38)	6.32 (0.006)	8.29 (0.217)	28
<i>DRD4</i>	Intron 13	rs40184	'G' allele	4 (2/2)	Random	1.06 (0.90–1.24)	0.46 (0.249)	5.47 (0.141)	45
	Exon 3	VNTR	7-repeat	26 (10/16)	Random	1.33 (1.15–1.54)	14.51 (0.00007)	54.32 (0.0006)	54
	Promoter	In/Del	Unknown	8 (6/2)	Random	1.05 (0.86–1.31)	0.29 (0.590)*	15.16 (0.033)	54
<i>DRD2</i>	3' Flank	TaqI	Unknown	6 (3/3)	Random	1.65 (0.89–3.06)	2.56 (0.110)*	55.01 (<0.000001)	91
<i>DRD5</i>	5' Flank	Dinucleotide repeat	148-bp allele	9 (6/3)	Random	1.23 (1.06–1.43)	7.73 (0.0027)	14.80 (0.063)	46
<i>DRD3</i>	Exon 1	rs6280	Unknown	6 (4/2)	Fixed	1.07 (0.95–1.21)	1.23 (0.268)*	1.12 (0.952)	0
<i>COMT</i>	Exon 4	rs4680	Val allele	16 (8/8)	Random	0.99 (0.91–1.08)	0.04 (0.575)	17.55 (0.287)	15
<i>DBH</i>	Intron 5	TaqI (rs2519152)	'A2' allele	6 (1/5)	Random	1.12 (0.80–1.55)	0.43 (0.206)	17.54 (0.004)	71
	5' Flank	rs1611115	Unknown	4 (1/3)	Random	1.05 (0.83–1.33)	0.16 (0.692)*	4.77 (0.189)	37
	Exon 2	rs1108580	'A' allele	5 (1/4)	Random	1.09 (0.93–1.28)	1.12 (0.145)	5.04 (0.284)	20
<i>SLC6A2</i>	Exon 9	rs5569	Unknown	5 (3/2)	Fixed	1.06 (0.95–1.18)	1.17 (0.279)*	0.27 (0.992)	0
	Intron 13	rs2242447	Unknown	4 (2/2)	Random	1.04 (0.91–1.19)	0.29 (0.589)*	3.51 (0.319)	14
<i>ADRA2A</i>	5' Flank	rs1800544	'G' allele	11 (5/6)	Random	0.99 (0.89–1.11)	0.01 (0.542)	12.20 (0.272)	18
	5'UTR	rs1800545	Unknown	4 (3/1)	Fixed	0.99 (0.81–1.21)	0.01 (0.914)*	1.55 (0.670)	0
	3'UTR	rs553668	'T' allele	4 (3/1)	Random	0.94 (0.66–1.34)	0.12 (0.638)	8.09 (0.044)	63
<i>5HTT</i>	Promoter	<i>5HTTLPR</i>	Long allele	19 (10/9)	Random	1.17 (1.02–1.33)	5.40 (0.010)	52.80 (0.00003)	66
	Intron 2	STin2	10-repeat	9 (2/7)	Fixed	1.01 (0.92–1.10)	0.03 (0.428)	4.08 (0.850)	0
	3' UTR	rs3813034	'T' allele	5 (2/3)	Random	1.05 (0.87–1.26)	0.26 (0.304)	5.71 (0.222)	30
<i>HTR1B</i>	Exon 1	rs6296	'G' allele	9 (4/5)	Fixed	1.11 (1.02–1.20)	5.45 (0.010)	7.92 (0.441)	0
<i>HTR2A</i>	Exon 3	rs6314	'T' allele	6 (2/4)	Random	1.05 (0.82–1.34)	0.16 (0.343)	8.71 (0.121)	42
	Exon 1	rs6313	Unknown	6 (3/3)	Fixed	0.96 (0.86–1.06)	0.77 (0.379)*	3.36 (0.644)	0
	5' Flank	rs6311	Unknown	6 (2/4)	Fixed	1.04 (0.94–1.14)	0.57 (0.449)*	2.97 (0.705)	0
<i>TPH1</i>	Intron 6	rs1800532	Unknown	4 (2/2)	Random	0.97 (0.83–1.12)	0.19 (0.662)*	5.10 (0.164)	41
<i>TPH2</i>	Intron 5	rs1843809	'T' allele	4 (4/0)	Random	1.15 (0.73–1.82)	0.35 (0.276)	19.46 (0.0002)	84
	Intron 5	rs1386493	'T' allele	4 (4/0)	Random	1.04 (0.77–1.40)	0.06 (0.400)	9.76 (0.021)	69
<i>MAOA</i>	Promoter	VNTR	Hi-activity alleles	6 (3/3)	Random	1.02 (0.72–1.43)	0.01 (0.464)	15.28 (0.009)	67
<i>CHRNA4</i>	Exon 2	rs2273506	'T' allele	4 (2/2)	Fixed	1.19 (0.92–1.54)	1.82 (0.089)	2.34 (0.504)	0
	Intron 2	rs6090384	'T' allele	4 (2/2)	Random	1.28 (0.89–1.84)	1.76 (0.093)	3.91 (0.271)	23
<i>SNAP25</i>	Intron 4	rs362987	'A' allele	5 (4/1)	Random	1.00 (0.84–1.18)	0.00 (0.488)	7.80 (0.099)	49
	Intron 6	rs363006	'G' allele	7 (5/2)	Random	0.99 (0.86–1.15)	0.01 (0.547)	6.94 (0.326)	14
	3' UTR	rs3746544	Unknown	7 (4/3)	Fixed	1.15 (1.01–1.31)	4.71 (0.030)*	2.69 (0.847)	0
<i>BDNF</i>	3' UTR	rs1051312	'T' allele	6 (4/2)	Random	1.06 (0.86–1.31)	0.30 (0.298)	9.70 (0.084)	48
	Promoter	rs6265	'G' allele	8 (4/4)	Fixed	1.01 (0.91–1.12)	0.02 (0.406)	6.31 (0.504)	0

Bold text indicates significant result at $P < 0.05$. Italics indicate a trend towards significance at $P < 0.10$. All reported *P* values are one-tailed unless followed by an * indicating that it is two-tailed. *I*² describes the proportion of total variation in study effect sizes due to heterogeneity

Neurobiología del TDAH

Evidencias genéticas:

Norepinephrine transporter gene (SLC6A2)

Alpha 2A adrenergic receptor (ADRA2A)

Catechol-O-methyl-transferase (COMT)

Dopamine beta hydroxylase (DH)

Monoamine oxidase A (MAOA)

Nicotinic acetylcholine receptor 4 (CHRNA4)

Neurobiología del TDAH

Evidencias genéticas

Dopamine transporter gene (DAT1)

Dopamine D4 receptor gene (DRD4)

Dopamine D5 receptor gene (DRD5)

Serotonin 1B receptor (HTR1B; 5HT1B)

Serotonin transporter gene (SLC6A4; 5HTT)

Synaptosomal-associated protein 25 gene (SNAP-25)

Neurobiología del TDAH

Evidencias anatómicas: RM funcional

[Psychol Med.](#) 2013 Apr 19:1-14.

Drug-specific laterality effects on frontal lobe activation of atomoxetine and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder boys during working memory.

[Cubillo A](#), [Smith AB](#), [Barrett N](#), [Giampietro V](#), [Brammer M](#), [Simmons A](#), [Rubia K](#).

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK.

[JAMA Psychiatry.](#) 2013 Feb;70(2):185-98.

Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects.

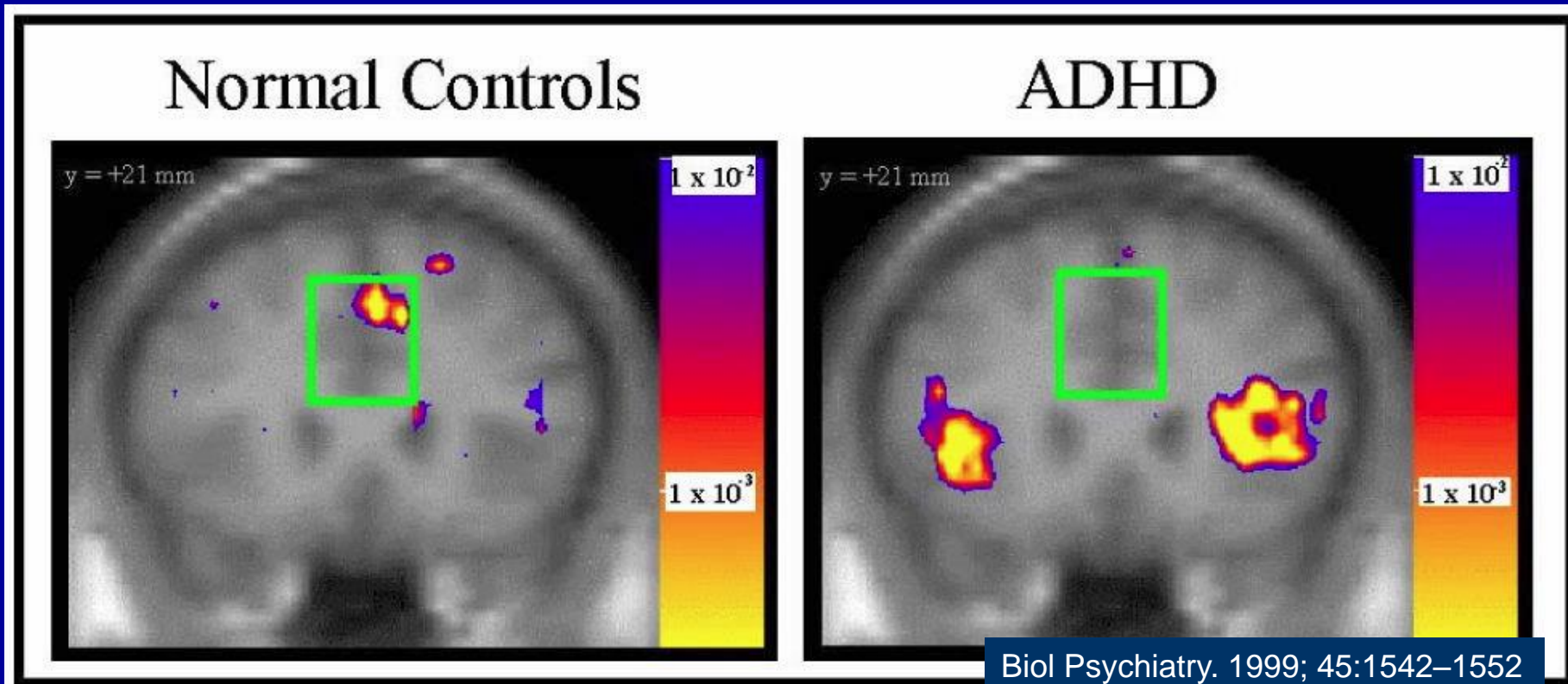
[Hart H](#), [Radua J](#), [Nakao T](#), [Mataix-Cols D](#), [Rubia K](#).

Neurobiología del TDAH

Evidencias anatómicas: RM funcional

Hipofunción en la región dorsomedial anterior de la circunvolución del cíngulo (daMCC) en pacientes con TDAH durante la realización de la prueba de Stroop

Biol Psychiatry. 2011 June 15; 69(12): 1160–1167

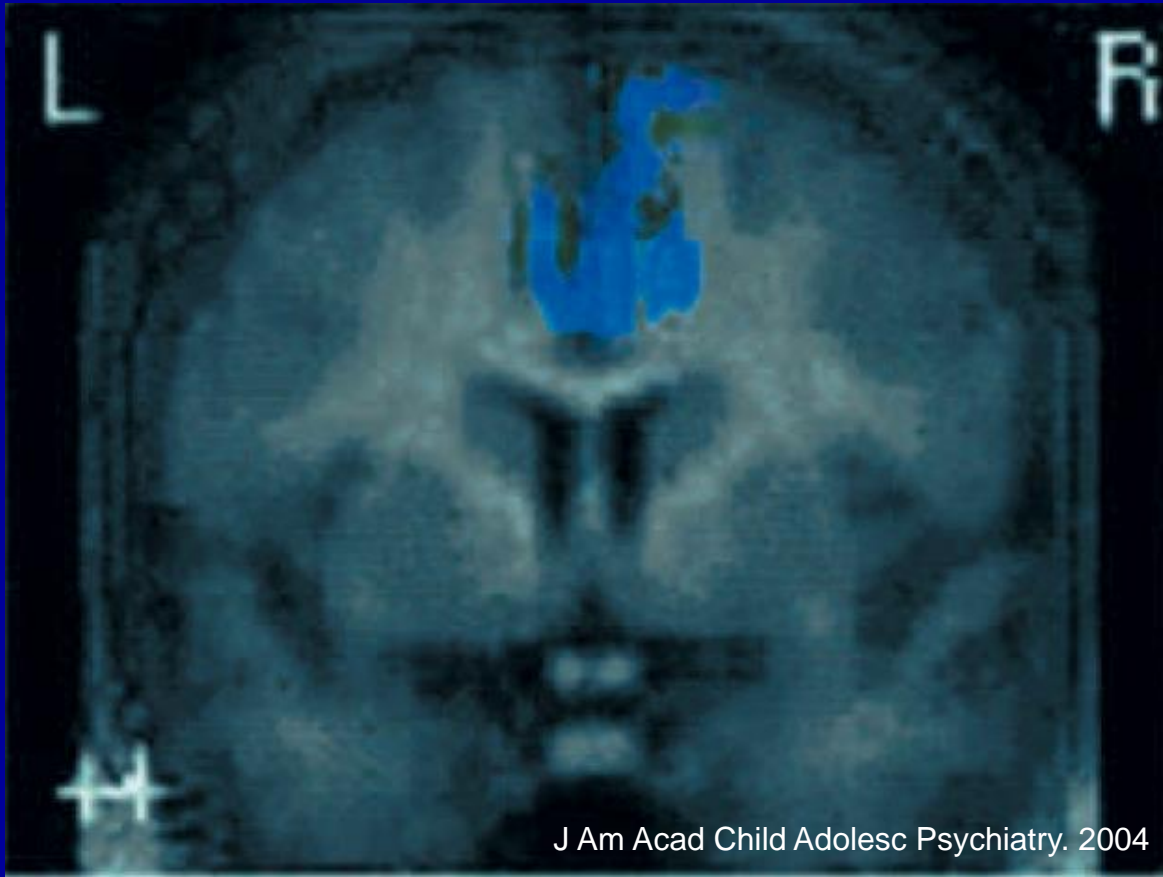


Neurobiología del TDAH

Evidencias anatómicas: RM funcional

Hipofunción en la región dorsomedial anterior de la circunvolución del cíngulo (daMCC) en pacientes con TDAH durante la realización de una tarea de inhibición (Go/NoGo task)

Biol Psychiatry. 2011 June 15; 69(12): 1160–1167



J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004

Neurobiología del TDAH

Evidencias anatómicas: RM funcional

Estudio de metanálisis que muestra las diferentes áreas disfuncionantes a nivel del cortex dorsomedial anterior del cíngulo (daMCC) y del circuito cíngulo-fronto-parietal en pacientes con TDAH frente a controles

Biol Psychiatry. 2011 June 15; 69(12): 1160–1167

Controls vs. ADHD



J Child Psychol Psychiatry. 2006; 47:1051–1062.



Controls > ADHD

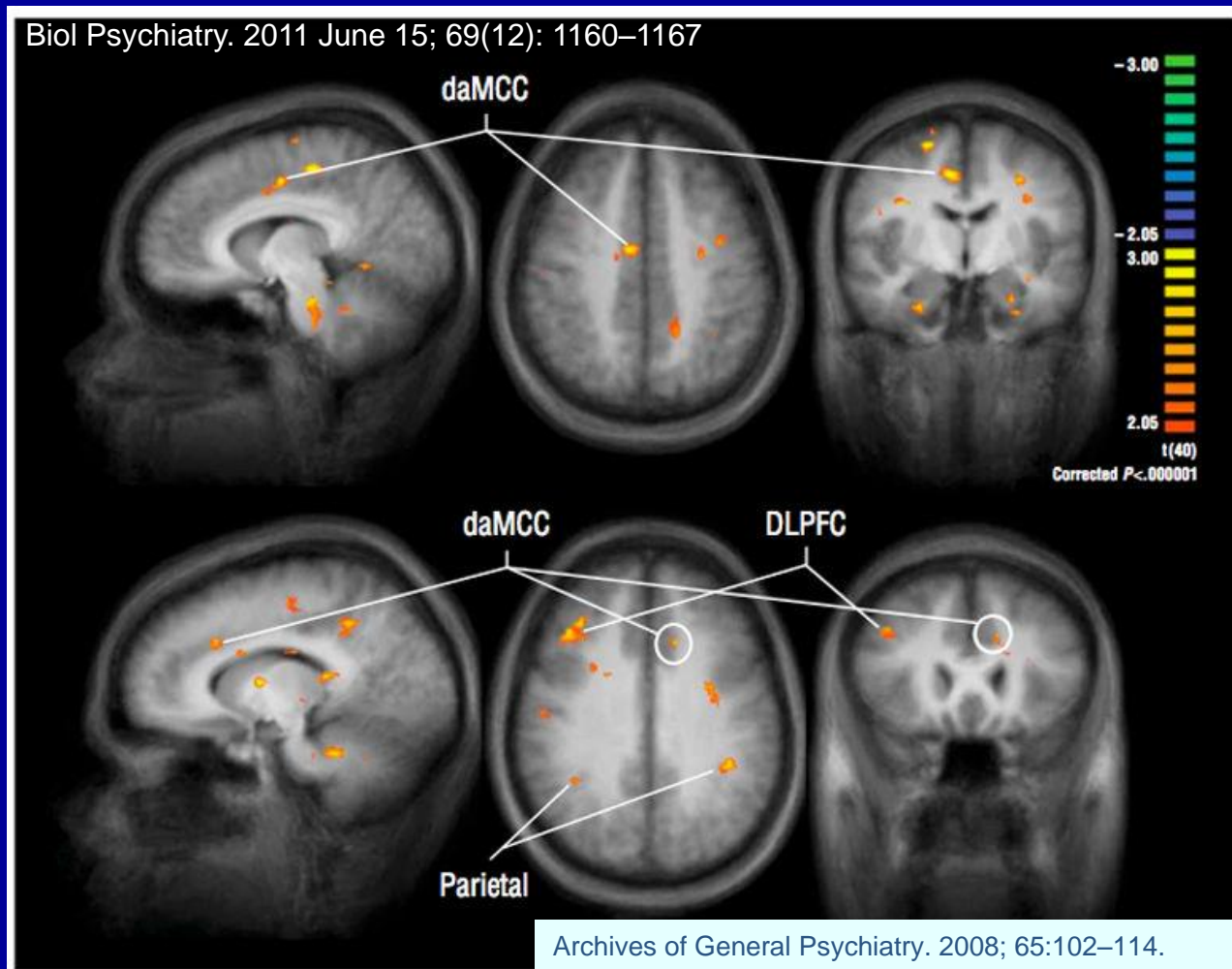


ADHD > Controls

Neurobiología del TDAH

Evidencias anatómicas: RM funcional

El MTF incrementa la actividad en la corteza dorsomedial anterior del cíngulo (daMCC) y en el circuito cíngulo-fronto-parietal en pacientes con TDAH (adultos)

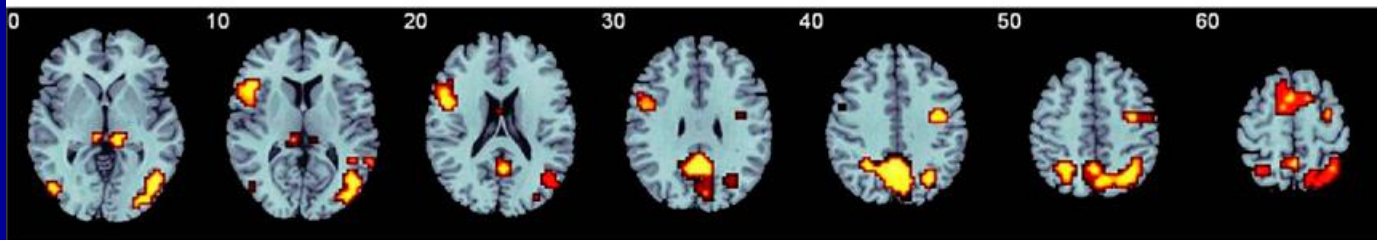


Neurobiología del TDAH

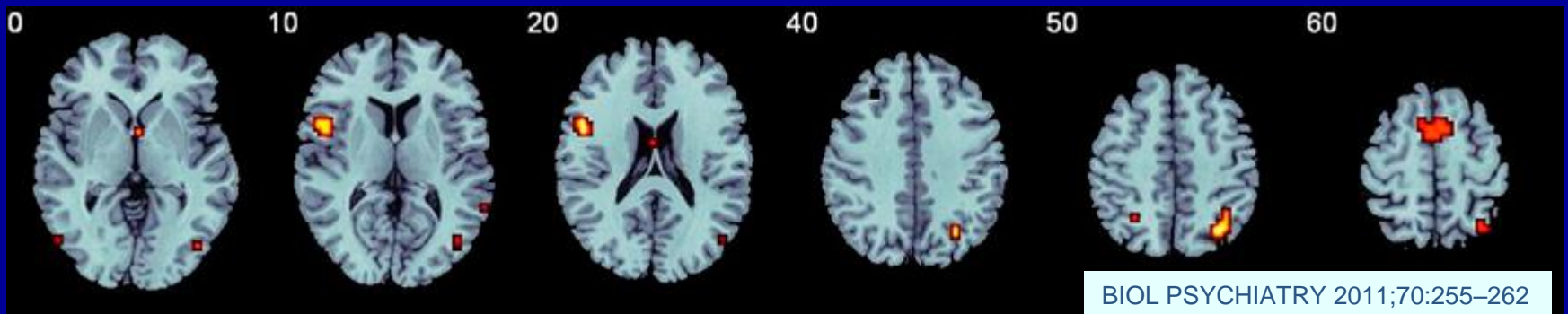
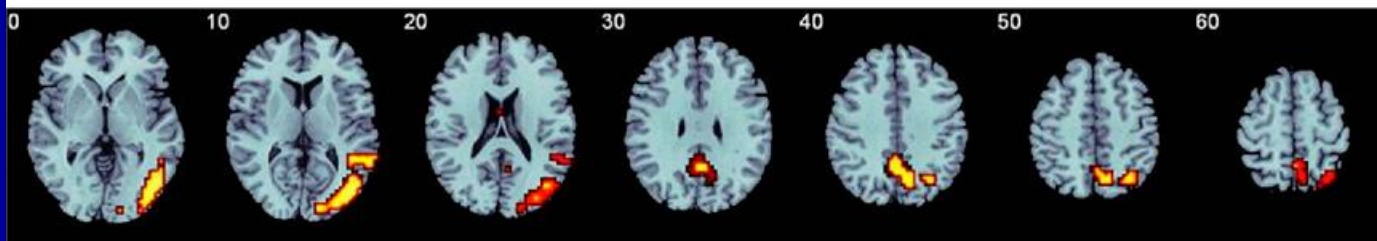
Evidencias anatómicas: RM funcional

El MTF normaliza la actividad en pacientes con TDAH (niños) realizando una tarea de inhibición

A. Inhibition failure



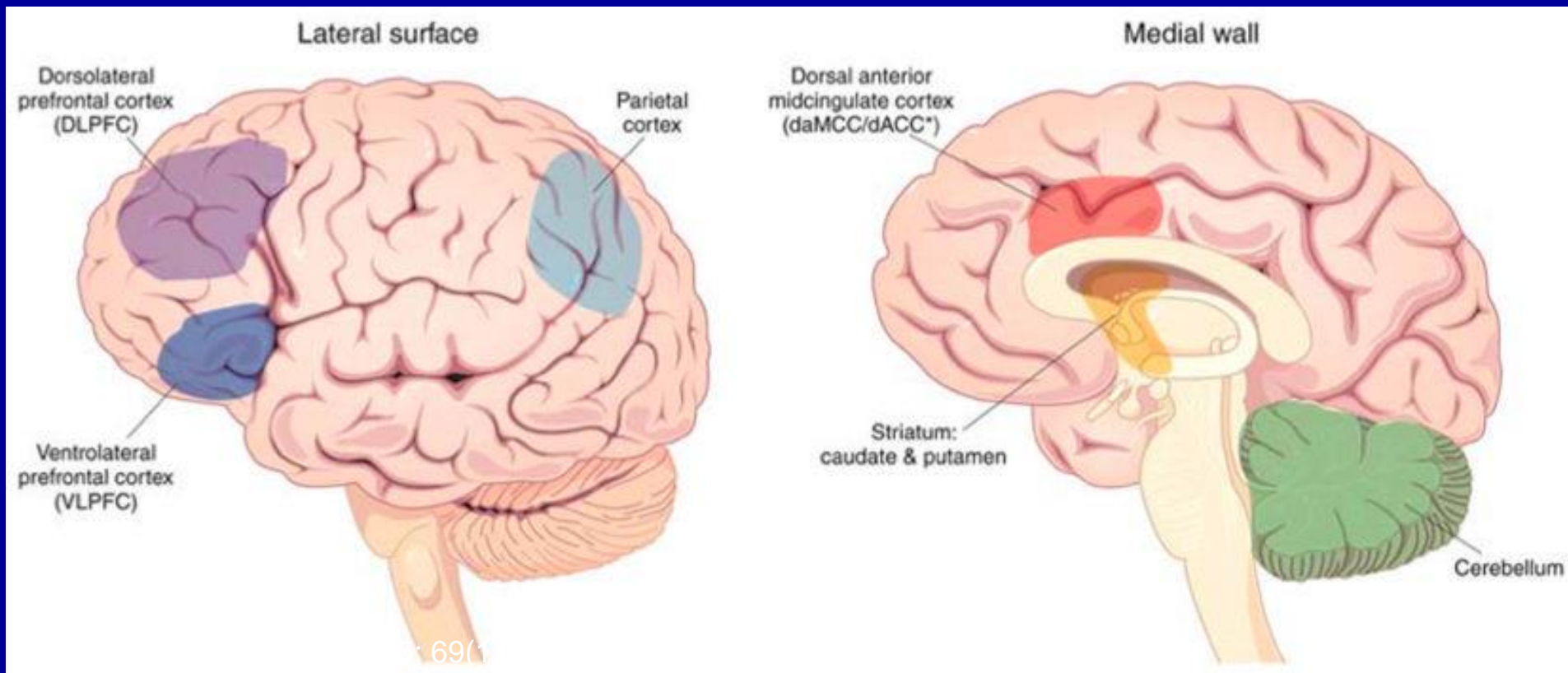
B. Successful inhibition



Neurobiología del TDAH

Evidencias anatómicas: RM cuantitativa y funcional

Se han evidenciado alteraciones estructurales y funcionales en pacientes con TDAH, en el cortex dorsal anterior medial del cíngulo (**daMCC**) , el cortex dorsolateral prefrontal (**CDLPF**) , el cortex ventrolateral prefrontal (**CVLPF**) , y el **cortex parietal**, que constituyen la red fronto-parieto-cingular, así como en el **estriado** y el **cerebelo** involucrados en las funciones de cognición, atención y control motor



Neurobiología del TDAH

Evidencias anatómicas: RM cuantitativa y funcional

- ❑ Permiten comprobar desde un punto de vista neurobiológico que el trastorno persiste en la vida adulta
- ❑ Hay similitudes y diferencias, lo que pone de manifiesto el aspecto evolutivo de este proceso
- ❑ Los casos que persisten en la vida adulta (dos tercios; 15% completo 50% parcial), mayor carga biológica?
- ❑ Retraso de la maduración cortical en niños (3 años).
 - ❑ Retraso constitucional del neurodesarrollo?

Neurobiología del TDAH

Conclusiones:

Heterogeneidad genética

Heterogeneidad neurobiológica

Heterogeneidad anatómica

Heterogeneidad clínica: endofenotipos de TDAH

Diferentes alternativas de tratamiento farmacológico

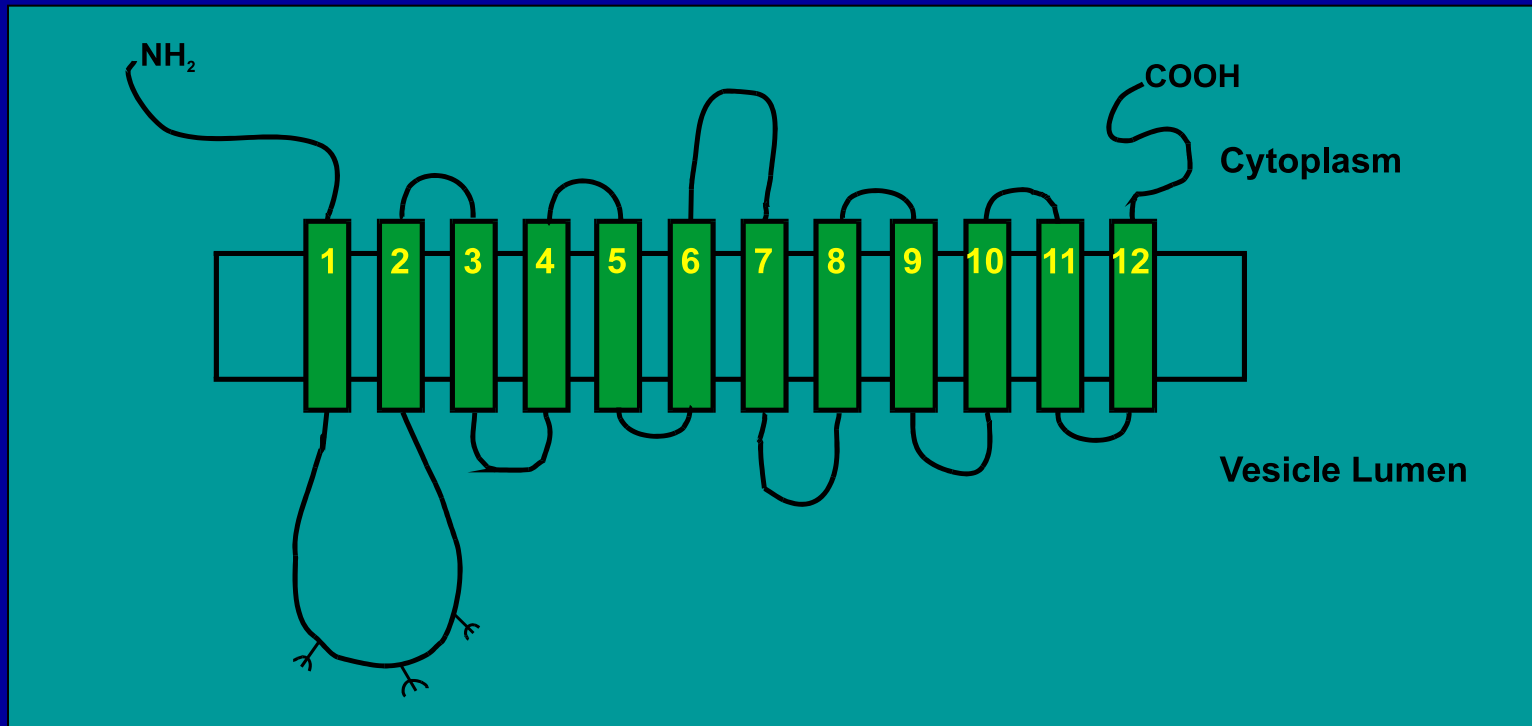
NECESIDAD DE UN MARCADOR NEUROBIOLÓGICO

Transportador vesicular de monoaminas (VMAT)

Proteína en vesícula sináptica, introduce las aminas biógenas (DA, NA y 5-HT) al interior de la vesícula para su almacenaje y posterior liberación.

VMAT1: células neuroendocrinas (médula adrenal y tracto gastrointestinal)

VMAT2: neuronas monoaminérgicas del SNC y sistema simpático



Transportador vesicular de monoaminas (VMAT2)

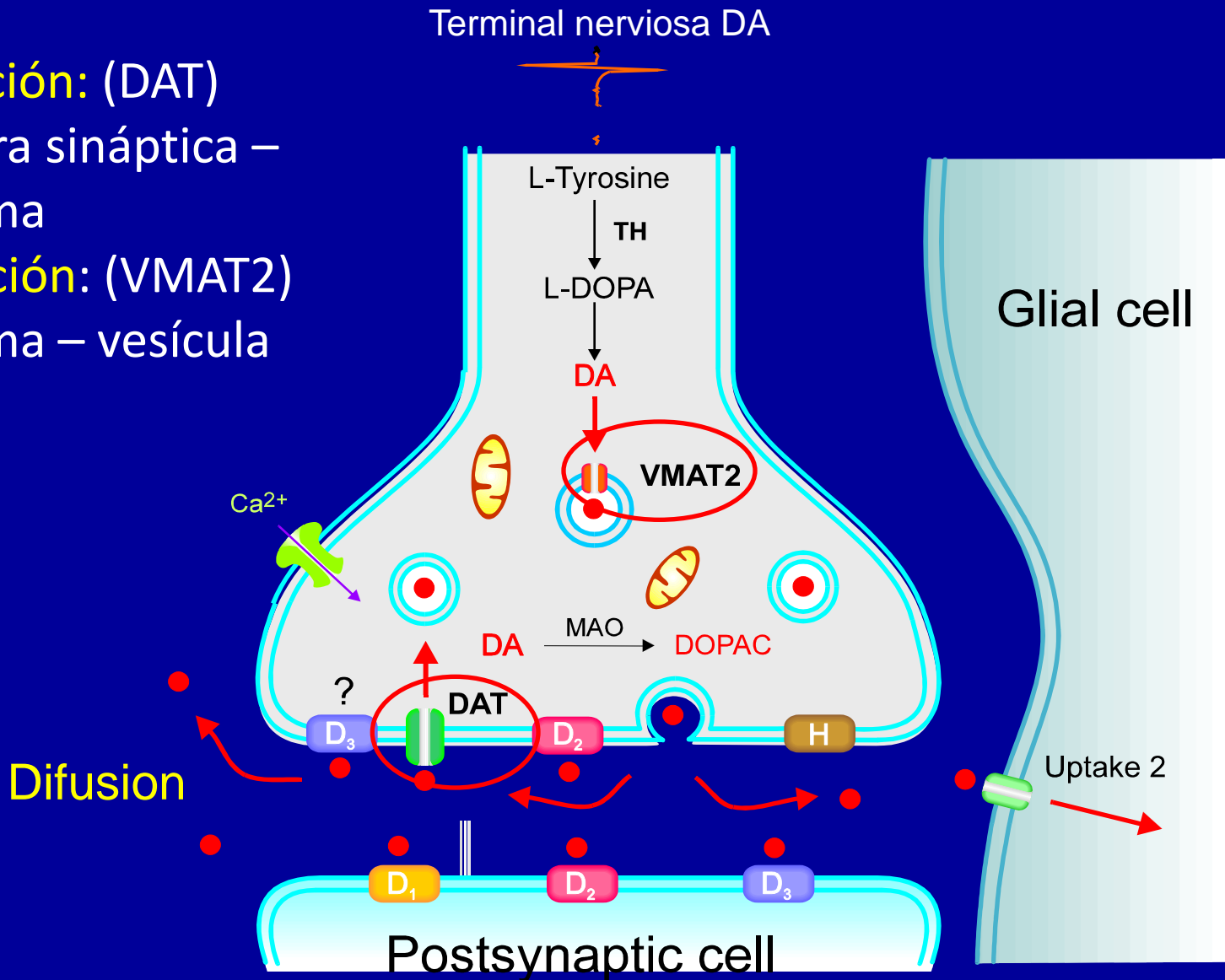
CARACTERÍSTICAS

- Este transportador pertenece a la familia de los transportadores vesiculares dependientes de gradiente de protones (H⁺)
- Se localiza en el estriado, corteza, tronco y otras áreas monoaminérgicas
- Se expresa en neuronas DA, Serotoninérgicas y Noradrenérgicas.
- Es muy abundante en los axones y terminales axónicos de células dopaminérgicas.
- Se expresa en cerebro y en plaquetas con idéntico patrón genético.
- Las plaquetas pueden ser utilizadas como un modelo periférico accesible para el estudio de la densidad de VMAT2 en TDAH.

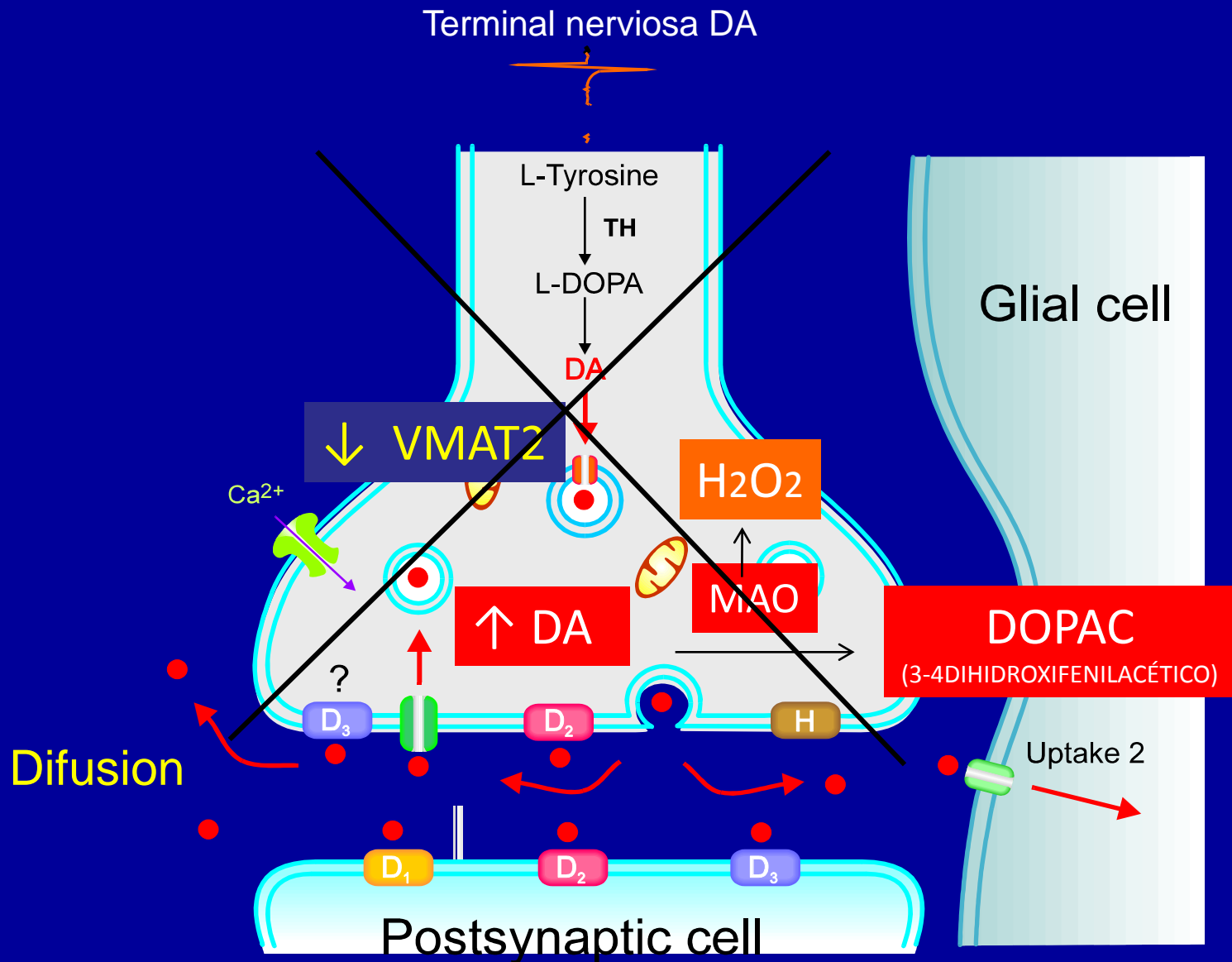
VMAT2 y neurotransmisión

Recaptación: (DAT)
hendidura sináptica –
citoplasma

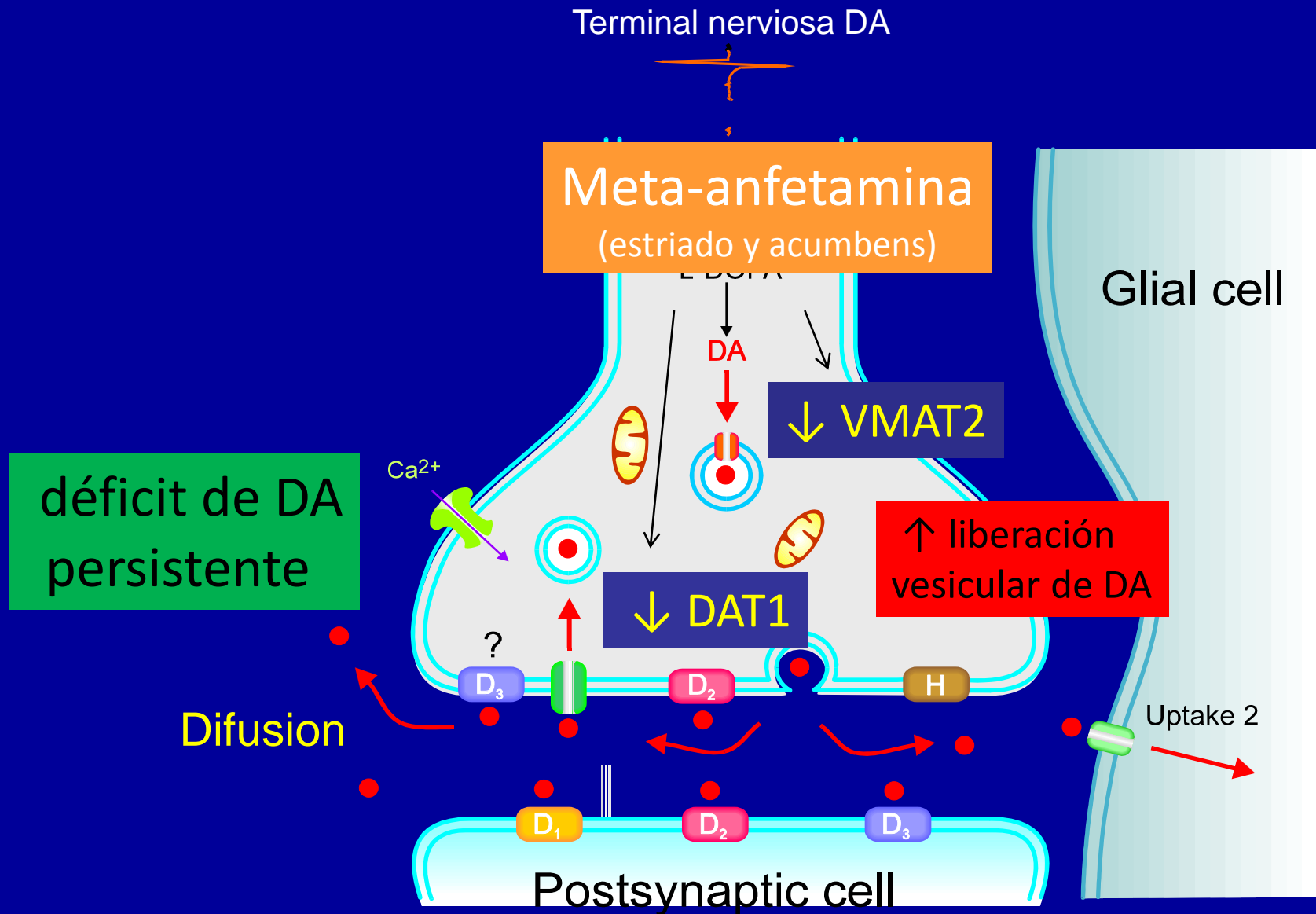
Traslocación: (VMAT2)
citoplasma – vesícula



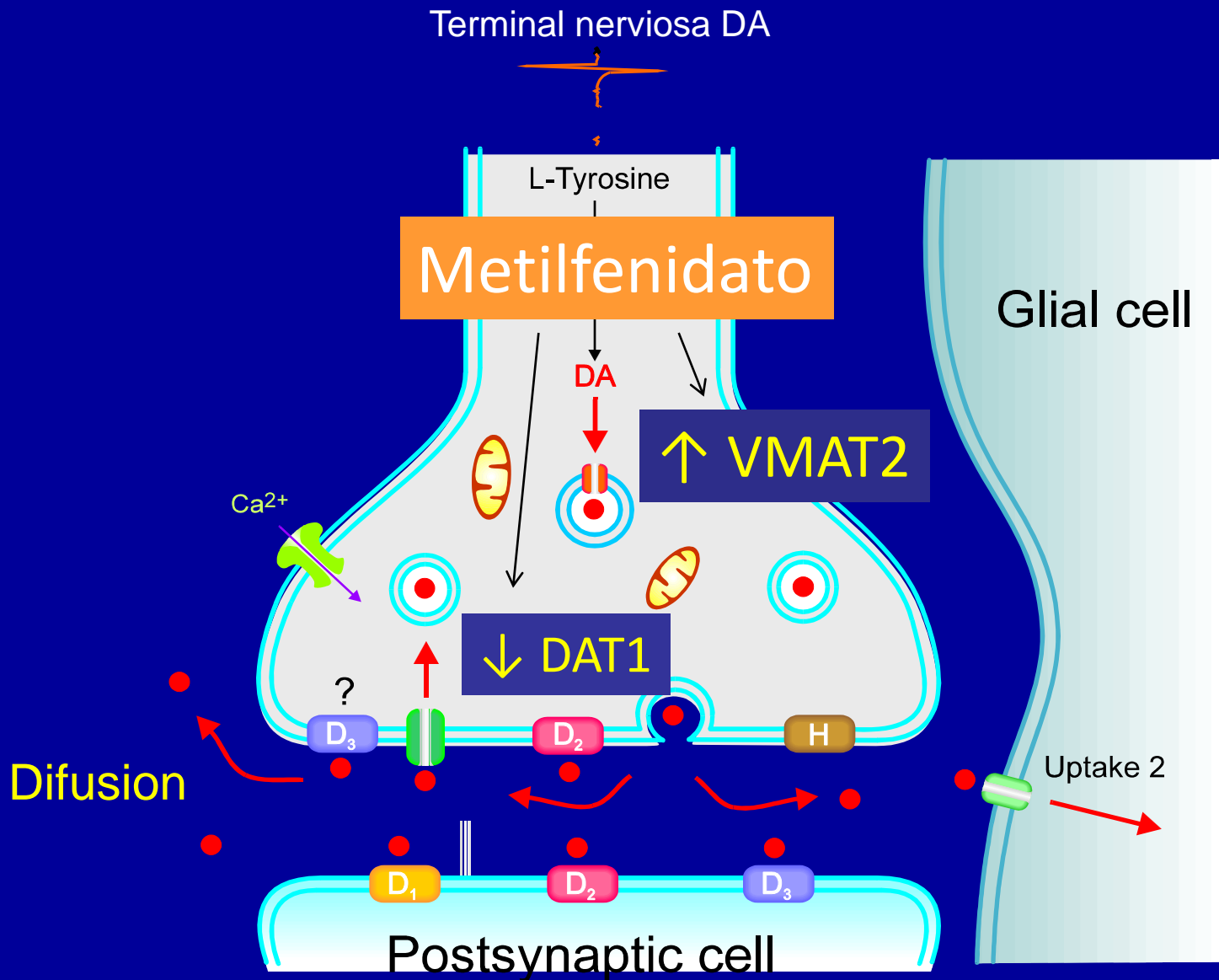
VMAT2 y neuroprotección



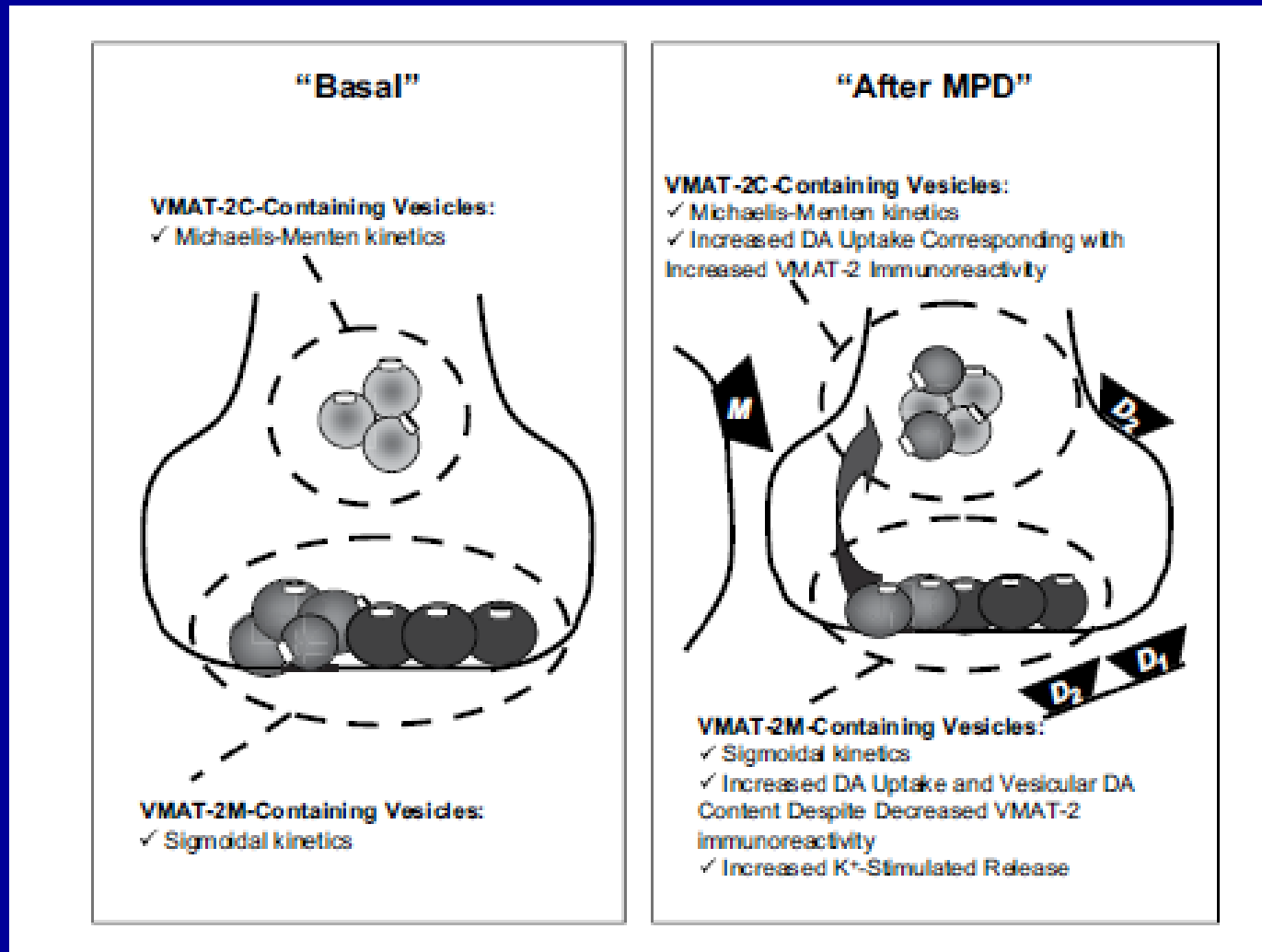
VMAT2 y neuroprotección



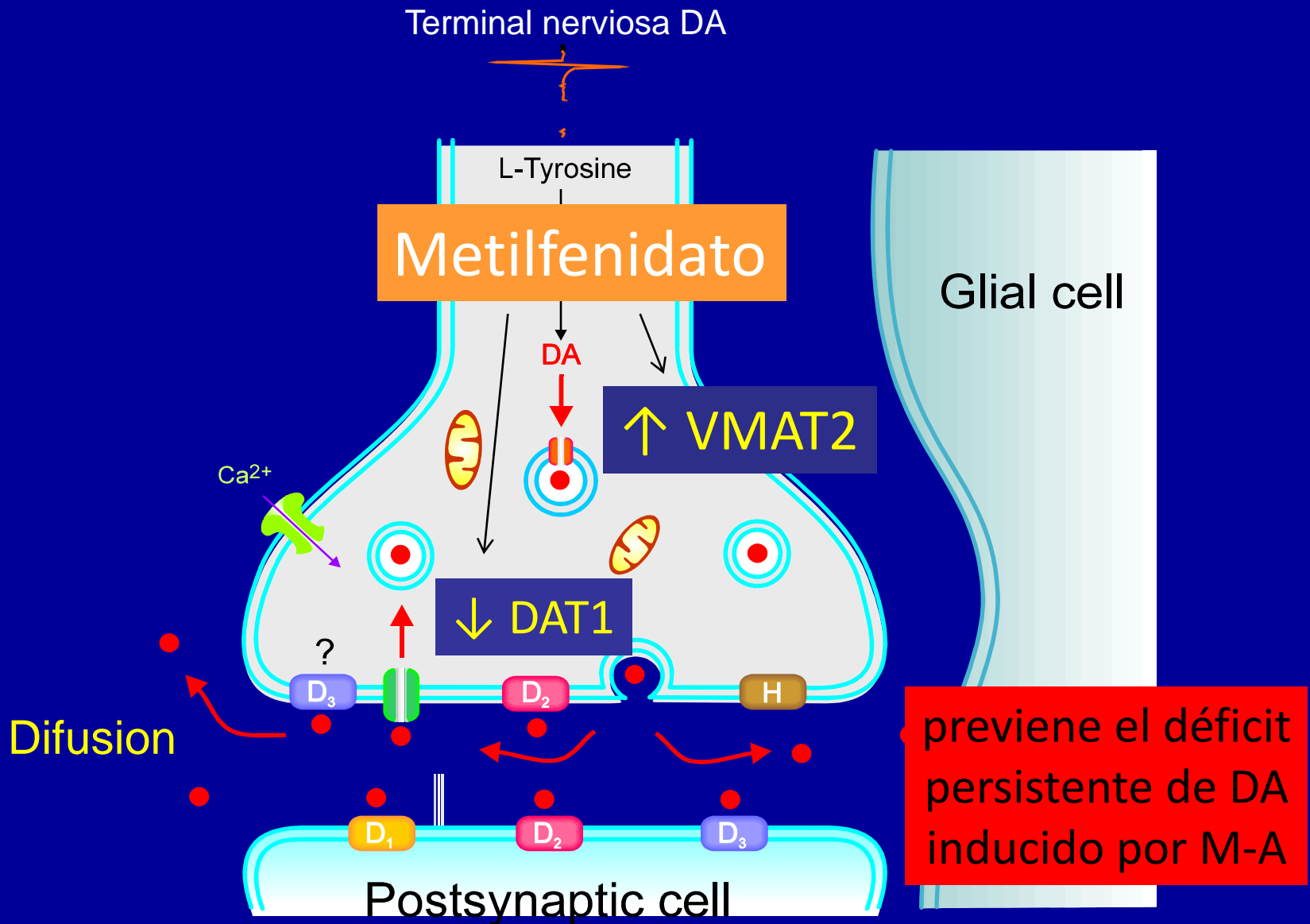
VMAT2 y neuroprotección



VMAT2 y neuroprotección



VMAT2 y neuroprotección



VMAT2 en TDAH. Introducción

Implicación del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en TDAH



European Neuropsychopharmacology 15 (2005) 159–162

**EUROPEAN NEURO-
PSYCHOPHARMACOLOGY**

www.elsevier.com/locate/euroneuro

Decreased platelet vesicular monoamine transporter density in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder

Paz Toren^{a,*}, Moshe Rehavi^b, Anat Luski^a, Netta Roz^b, Nathaniel Laor^{a,c},
Michal Lask^a, Abraham Weizman^d

^a*Tel-Aviv Community Mental Health Center and the Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel*

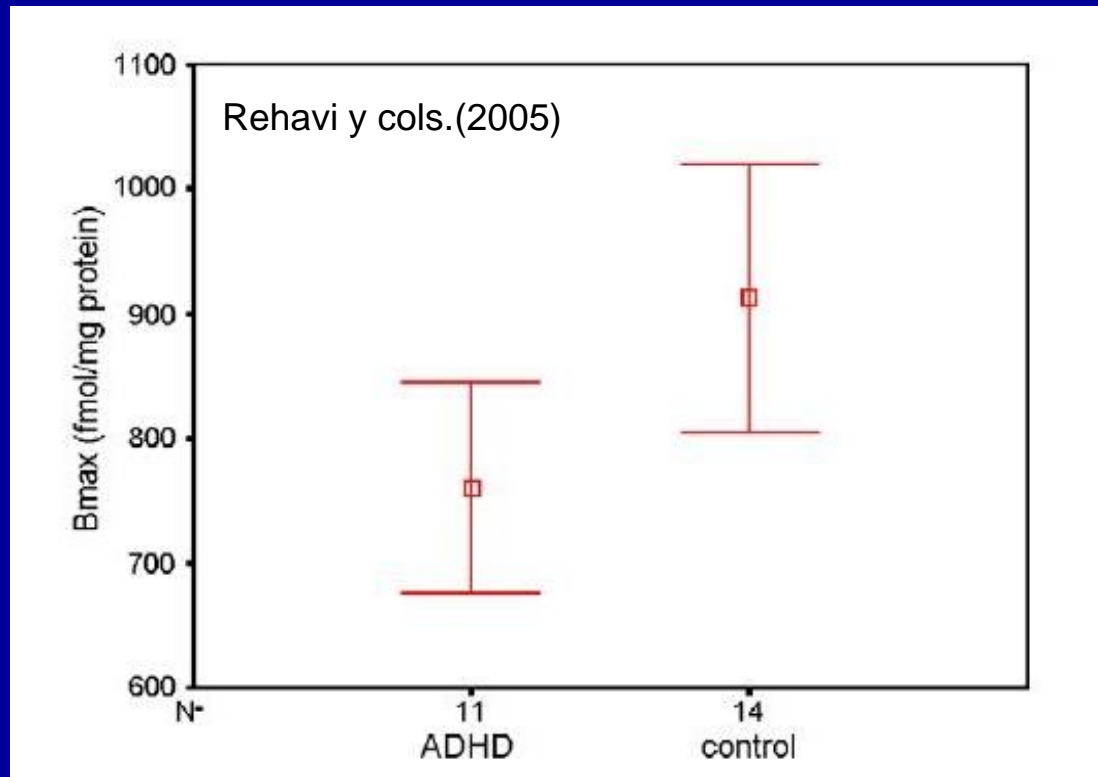
^b*Department of Physiology and Pharmacology, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel*

^c*Yale Child Study Center, New Haven, CT, USA*

^d*Research Unit, Geva Mental Health Center, and The Laboratory of Biological Psychiatry, Felsenstein Medical Research Center, Beilinson Campus, Petah-Tikva, Israel, and the Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel*

VMAT2 en TDAH. Introducción

Implicación del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en TDAH



M. Rehavi y cols. observan una menor densidad de receptores VMAT2 en plaquetas (17%) en los pacientes diagnosticados de TDAH (relación inversamente proporcional entre densidad de VMAT2 y severidad de los síntomas; n=11 tratados)

VMAT2 en TDAH. Introducción

Implicación del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en S.Tourette

European Neuropsychopharmacology (2007) 17, 523–526



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



Reduced platelet vesicular monoamine transporter density in Tourette's syndrome pediatric male patients

David H. Ben-Dor ^{a,e}, Sharon Zimmerman ^b, Jonathan Sever ^{a,e}, Neta Roz ^{d,e}, Alan Apter ^{b,e}, Moshe Rehavi ^{d,e}, Abraham Weizman ^{a,c,e,*}

VMAT2 en TDAH. Introducción

Implicación del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en S. Tourette

Table 3 Epidemiological and laboratory data (mean \pm SD) of the study population

	TS (N=9)	Controls (N=16)	Statistics		
			T	df	p
Age (years)	11.9 \pm 3.0	11.7 \pm 2.3	0.27	23	0.79
Age of onset (TS)	5.1 \pm 1.5				
YGTSS score	19.3 \pm 7.5				
C-YBOCS score	6.1 \pm 9.6				
B_{max} (fmol/mg protein)	688 \pm 202	890 \pm 197	7.61	23	0.016
K_d (nM)	3.70 \pm 0.86	3.74 \pm 0.88	0.07	23	0.94

C-YBOCS=Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; TS=Tourette's syndrome; YGTSS=Yale Global Tic Severity Scale. B_{max} =maximal binding capacity; K_d =dissociation constant.

VMAT2 en TDAH. Metodología diagnóstica

OBJETIVO:

Determinar la concentración del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en plaquetas de pacientes diagnosticados de TDAH, que nunca habían recibido tratamiento farmacológico previo, comparándola con la de un grupo control.

VMAT2 en TDAH. Metodología diagnóstica

- Se realizó un estudio prospectivo.
- La muestra estudiada fueron 165 niños, de edades comprendidas entre 7 y 14 años (140 pacientes diagnosticados de TDAH y 25 controles), que no habían recibido tratamiento monoaminérgico
- Los pacientes fueron evaluados en la consulta de Neurología Infantil del Hospital Ramón y Cajal.
- La determinación de VMAT2 se realizó en el Servicio de Neurobiología del Departamento de Investigación de nuestro hospital.
- Todos los pacientes cumplían criterios de TDAH según DSM-IV-TR y EDAH. (*A. Farré y J. Narbona 1998. TEA Ediciones S.A*)
- No se han incluido niños con antecedentes de prematuridad, patología prenatal/perinatal, o cualquier otro proceso neurológico cuya clínica pueda ser similar al TDAH.

VMAT2 en TDAH. Metodología diagnóstica

Evaluación clínica:

- Historia clínica.
- Exploración física general y neurológica.
- Perfil bioquímico con enzimas musculares.
- Estudio de función tiroidea.
- Marcadores de enfermedad celiaca.
- Electroencefalograma prolongado en vigilia (tras privación de sueño la noche anterior).

VMAT2 en TDAH. Metodología diagnóstica

Evaluación neuropsicológica:

- Escala de inteligencia Wechsler para Niños Revisada (WISC-R).
- Test de inteligencia no verbal. TONI 2. (*Linda Brown, Rita J. Sherbenou, Susan K. Johnsen*)
- CARAS (Test de percepción de diferencias. TEA Ediciones)
- D2 (*Rolf Brickenkamp. TEA Ediciones*)
- STROOP (Test de colores y palabras *J.R. Stroop*)

VMAT2 en TDAH. Metodología diagnóstica

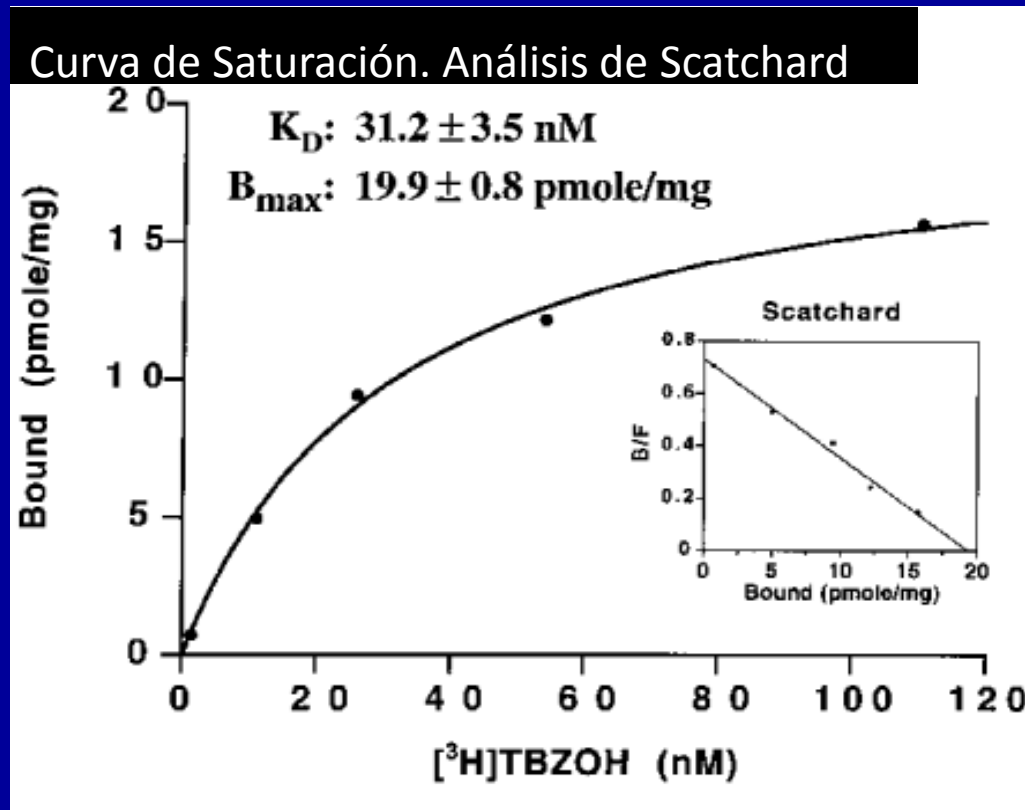
- Test de copia y reproducción de memoria de la Figura Compleja de Rey
- Test visomotor de Bender
- Test de Análisis de la Lecto-Escritura (TALE. *Josep Toro, Monserrat Cervera*)
- Evaluación de los procesos lectores (PROLEC-SE. *Jose Luis Ramos, Fernando Cuetos*).
- Test de Illinois de Aptitudes Psicolingüísticas (ITPA. *Samuel A. Kirk, James J. McCarthy, Winifred D. Kirk*)

VMAT2 en TDAH. Metodología diagnóstica

K_d: Constante de disociación (afinidad)

B_{max}: Cantidad máxima de unión (densidad de transportadores)

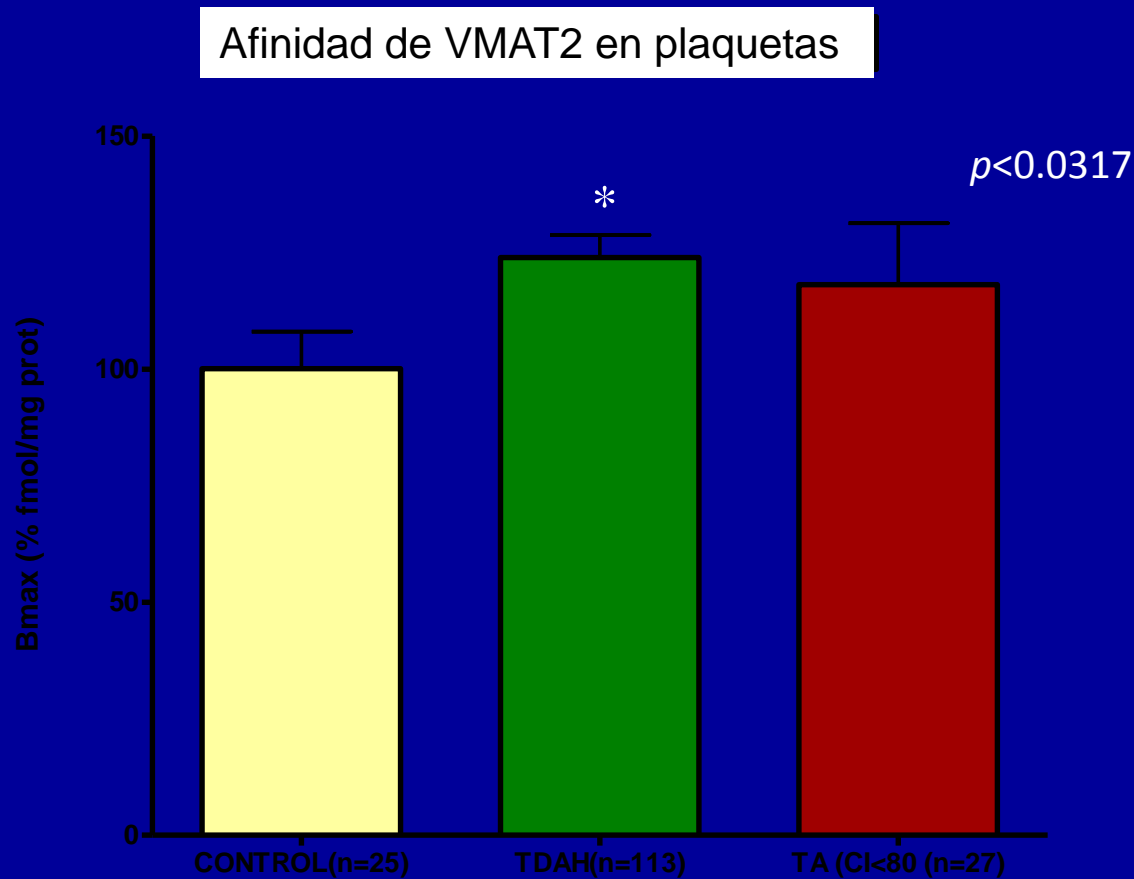
Curva de cinética de unión de la 3[H]TBZOH al transportador VMAT2 de las plaquetas humanas



VMAT2 en TDAH. Resultados

Hemos observado una mayor capacidad de unión del VMAT2 plaquetario en los pacientes con TDAH que en los controles

[C: 96.8% ± 8.28. TDAH: 124.9% ± 7.88, TA: 120.1% ± 11.21]



TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, TA: trastorno de aprendizaje

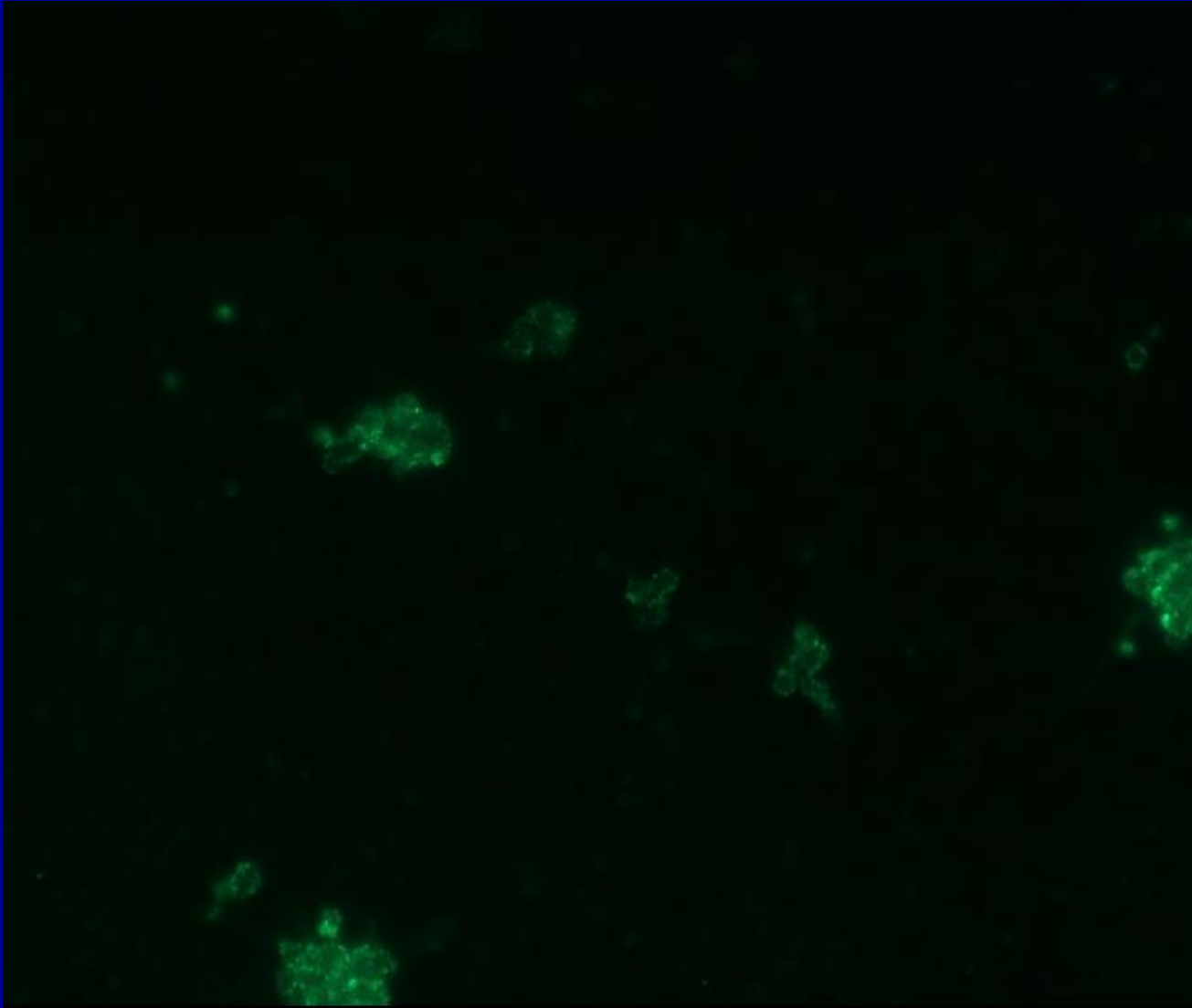
VMAT2 en TDAH. Conclusiones

- La determinación del VMAT2 en plaquetas es un método cuantitativo, efectivo, de evaluar la actividad monoaminérgica en niños con TDAH
- Los pacientes con TDAH muestran una mayor afinidad de VMAT2 que los controles, lo que sugiere una situación hipomonoaminérgica en estos pacientes

VMAT2 en TDAH. Dificultades

- Volumen de extracción de sangre (problema ético para conseguir controles)
- Técnica compleja
- Acumulo de muestras (pérdidas, deterioro)
- Retraso en tener los resultados
- No es útil en la práctica clínica diaria

VMAT2 en TDAH. Futuro proyecto



Puede ser el VMAT2 un biomarcador en pacientes con TDAH tratados con MTF?



GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN