

**La disminución volumétrica del núcleo caudado
derecho como fenotipo neuroanatómico del
trastorno por déficit de atención con
hiperactividad pediátrico**

**Un análisis morfométrico fronto-caudado por
resonancia magnética estructural**

**Tesis doctoral
Juan Carlos Soliva Vila**

**Co-directores:
Dr. Josep Tomàs Vilaltella
Dr. Oscar Vilarroya Oliver**

**Departament de Psiquiatria i Medicina Legal
Universitat Autònoma de Barcelona
2006**

AGRADECIMIENTOS

Una tesis doctoral es, sin duda, una labor colectiva. Deseo aquí expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han colaborado en ella para hacerla posible.

Primeramente, a Oscar Vilarroya, codirector de esta tesis, coordinador de la URNC (Unitat de Recerca en Neurociència Cognitiva) e investigador en neurociencia cognitiva, a quien sin duda no se le puede imputar ninguna de las deficiencias de este estudio, pero que con sus atinadas observaciones e iluminadoras sugerencias está en el origen de sus eventuales logros. Tan sólo mi amistad aventaja mi gratitud.

A Josep Tomàs, codirector también de esta tesis, psiquiatra y jefe de la Unidad de Paidopsiquiatría del Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, así como a los demás miembros de la unidad, cuya colaboración ha sido imprescindible.

A CRC Corporació Sanitària, en cuyas instalaciones se han realizado las exploraciones de resonancia magnética y, en particular, a su presidente y consejero delegado, Carlos Sanpons, por la apuesta por la investigación que propició el nacimiento de la URNC, bajo cuyos auspicios se ha desarrollado esta tesis.

A Mariana Rovira, directora médica de CRC Tavern y neurorradióloga, que ha dirigido las exploraciones de RM y ha colaborado, con sus certeros comentarios, en los aspectos neurroradiológicos de este estudio.

A los integrantes de la URNC. En particular, a Sussanna Carmona, psicóloga e investigadora en neurociencia cognitiva, que ha sido quien principalmente se ha ocupado del posprocesado de las exploraciones neurroradiológicas y de las asperezas del procesamiento estadístico, y a Virgínia Trèmols, psicóloga clínica, que generosamente ha intentado suplir mis carencias en el ámbito de la paidopsicología clínica.

A Mercedes Riba, enfermera y TER de CRC Tavern, que con su buen hacer profesional realizó las exploraciones de RM a los niños y niñas integrantes de este estudio y participó en el postprocesado de las exploraciones de RM. Sin duda, a todos los niños y niñas participantes, así como sus padres, por cedernos gentilmente su tiempo y hacer así posible esta investigación. Finalmente, a Anna Plaza, que está en el feliz origen de este empeño, y a Alfredo Martínez, cuya amistad me ha alentado en los momentos de desfallecimiento.

ÍNDICE

Agradecimientos	3
Índice	5
Prefacio	9
1. Introducción	13
1.1. La resonancia magnética estructural y el análisis morfométrico en neurorradiología, 14	
1.1.1. Perspectiva histórica, 14	
1.1.2. Fundamentos físicos, 16	
1.1.2.1. Principios básicos, 16	
1.1.2.2. Los principales parámetros de la imagen en RM, 18	
1.1.2.3. La secuencia, 19	
1.1.2.4. La formación de la imagen, 19	
1.1.3. La RMe en neuroimagen, 21	
1.1.4. Los análisis morfométricos del encéfalo por RMe, 21	
1.1.5. Sumario y conclusión, 24	
1.2. La resonancia magnética estructural (RMe) en psiquiatría, 26	
1.2.1. La esquizofrenia, 28	
1.2.2. Los trastornos del estado de ánimo, 31	
1.2.2.1. La depresión mayor, 32	
1.2.2.2. El trastorno bipolar, 36	
1.2.3. Los trastornos de ansiedad, 38	
1.2.3.1. El trastorno de angustia, 39	
1.2.3.2. El trastorno obsesivo-compulsivo, 40	
1.2.3.3. El trastorno de estrés postraumático, 42	
1.2.4. Las demencias: la enfermedad de Alzheimer, 45	
1.2.5. Los trastornos de inicio en la infancia, 48	

1.2.5.1. El autismo,	48
1.2.6. Los trastornos relacionados con sustancias,	51
1.2.6.1. El alcoholismo,	51
1.2.7. Conclusión,	55
1.3. El trastorno por déficit de atención con hiperactividad,	56
1.3.1. Definición,	56
1.3.2. La historia del concepto y la nomenclatura,	64
1.3.3. Epidemiología,	66
1.3.4. Neuropsicología,	68
1.3.5. Neuroquímica,	72
1.3.6. Etiología,	73
1.3.6.1. Factores de riesgo neurobiológico y psicosocial,	73
1.3.6.2. Factores genéticos,	74
1.3.7. Clínica y diagnóstico,	76
1.3.8. Diagnóstico diferencial,	77
1.3.9. Comorbilidad,	78
1.3.10. Curso y pronóstico,	78
1.3.11. Tratamiento,	79
1.3.12. Sumario y conclusión,	80
1.4. La resonancia magnética estructural en el TDAH: revisión,	81
1.4.1. Análisis morfométricos por RMe en el TDAH,	82
1.4.1.1. Anomalías morfométricas fronto-caudadas en el TDAH,	83
1.4.1.2. Anomalías anatómicas de ROI no integrantes de las regiones fronto-caudadas,	155
1.4.2. Estudios no morfométricos de RMe en el TDAH,	164
1.4.3. Conclusión,	167
2. Objetivos, hipótesis y fundamentación de la hipótesis	169

2.1. Objetivos,	170
2.2. Hipótesis,	171
2.3. Fundamentación de la hipótesis,	172
3. Métodos	179
3.1. Participantes,	181
3.2. Protocolo de RM estructural,	184
3.3. Delimitación de las ROI y análisis morfométrico,	185
3.3.1. Delimitación de la ROI de la cabeza del núcleo caudado,	185
3.3.2. Delimitación de la ROI del cuerpo del núcleo caudado,	185
3.3.3. Delimitación de la ROI de las regiones prefrontales,	186
3.3.4. Análisis morfométrico,	186
3.4. Análisis estadístico,	188
4. Resultados	193
4.1. Análisis de las variables demográficas,	194
4.2. Análisis morfométrico de las ROI del núcleo caudado,	195
4.3. Análisis morfométrico de las ROI de las regiones prefrontales,	198
5. Discusión	201
5.1. Comparación de los resultados con estudios previos,	205
5.1.1. Las ROI de los núcleos caudados,	205
5.1.1.1. Las ROI de los núcleos caudados en los grupos TDAH,	205
5.1.1.2. Las ROI de los núcleos caudados en los grupos control,	213
5.1.2. Las ROI de las regiones prefrontales,	214
5.1.2.1. Las ROI de las regiones prefrontales en los grupos TDAH,	214

5.1.2.2. Las ROI de las regiones prefrontales en los grupos control, 220	
5.1.3. Comparación de los resultados con estudios previos: conclusión, 221	
5.2. Significación neurobiológica, 226	
5.2.1. Relaciones anatómico-conductuales, neuroanatomía funcional y neuropatología: el núcleo caudado y el TDAH, 227	
5.2.2. La genética del TDAH, el DAT y el núcleo caudado, 233	
5.2.3. La neuroquímica y la neurofarmacología del TDAH y el núcleo caudado, 235	
5.2.4. Los modelos animales del TDAH y el núcleo caudado, 244	
5.2.5. La significación neurobiológica: conclusión, 245	
5.3. Limitaciones, 248	
5.4. Futuras líneas de investigación, 251	
6. Conclusión	253
7. Bibliografía	259
8. Anexo	299
8.1. Abreviaturas, 300	

PREFACIO

El objetivo genérico de este estudio es ahondar en el conocimiento de las bases neuroanatómicas y, por ende, neurobiológicas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) pediátrico. Concretamente, nuestros objetivos, como se expondrán pormenorizadamente en el capítulo 2, abarcan el examen de determinadas variables morfométricas de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de las cabezas y los cuerpos de éstos. Para ello, realizamos un estudio observacional, por resonancia magnética estructural (RMe), con un diseño caso-control retrospectivo ex post facto, de pacientes pediátricos diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV-TR.

Previamente, en la introducción, describimos someramente la RMe, sus principios físicos básicos y los rudimentos de los análisis morfométricos por RMe en neurorradiología (sección 1.1); revisamos las principales aportaciones de la RMe en la investigación y la praxis psiquiátricas, con la intención de contextualizar el presente estudio (sección 1.2); exponemos una actualización del corpus psiquiátrico acerca del TDAH (sección 1.3); y revisamos en profundidad los estudios de RMe dirigidos a dilucidar las bases neuroanatómicas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en especial, en la edad pediátrica (sección 1.4).

En el capítulo 2, como se ha comentado, además de detallar los objetivos del estudio (sección 2.1), formulamos nuestra hipótesis (sección 2.2), que postula la existencia de anomalías morfométricas en las regiones prefrontales y/o en los núcleos caudados y/o en las regiones integrantes de éstos. La fundamentamos (sección 3.3) recurriendo a las aportaciones sobre la neuroanatomía funcional de los circuitos fronto-subcorticales realizadas por Alexander, al paradigma neuropsicológico dominante del TDAH

representado por las teorías de la disfunción ejecutiva y al modelo de redes atencionales de Posner y Raichle.

En el capítulo 3, exponemos la metodología, con especial énfasis en la descripción del procedimiento de segmentación de los núcleos caudados que hemos ideado y aplicado, que, como mostramos, en el capítulo 4, contribuye a elucidar la neuroanatomía del TDAH pediátrico, al evidenciar anomalías diferenciales en los segmentos anterior (cabeza) y posterior (cuerpo) del núcleo caudado derecho.

En el capítulo 5, realizamos la discusión de los resultados. En la sección 5.1, se comparan con los hallados en estudios previos y se subraya como, a la luz de esta comparación, existe a nuestro juicio evidencia científica suficiente para afirmar que la disminución volumétrica del núcleo caudado derecho integra el fenotipo neuroanatómico del TDAH pediátrico. La significación neurobiológica de este hallazgo se discute en la sección 5.2, donde conjeturamos que las anomalías neuroanatómicas descritas, en especial, la disminución volumétrica del núcleo caudado derecho, expresa deficiencias funcionales relevantes en la neurobiología del TDAH. Exponemos las distintas evidencias directas e indirectas procedentes de análisis morfométricos anatómico-conductuales, de la neuroanatomía funcional y de la neuropatología en que basamos esta conjetura (epígrafe 5.2.1); posteriormente, con el objeto de contextualizar nuestros hallazgos e integrarlos en el corpus neurobiológico del TDAH, glosaremos las evidencias directas e indirectas que apoyan la implicación del núcleo caudado en la fisiopatología del TDAH: procedentes del análisis genético (epígrafe 5.2.2); de la neuroquímica y de la neurofarmacología (epígrafe 5.2.3) y de los modelos animales del TDAH (epígrafe 5.2.4). En la sección 5.3, comentamos las limitaciones de nuestro estudio y, en la sección 5.4, sugerimos futuras líneas de investigación.

Las conclusiones y la bibliografía se exponen en los capítulos 6 y 7, respectivamente. Un listado de las abreviaturas utilizadas figura en el anexo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La resonancia magnética estructural (RMe) y el análisis morfométrico en neurorradiología.

La resonancia magnética es actualmente una técnica de radiodiagnóstico profusamente utilizada en la praxis médica clínica. Fundamentada en la resonancia magnética nuclear (principalmente del núcleo de hidrógeno), la RM provee información morfológica tisular (resonancia magnética estructural), información sobre la composición química tisular (espectroscopia por resonancia magnética) e información orgánica funcional (resonancia magnética funcional).

1.1.1 Perspectiva histórica

En 1946 dos grupos independientes de investigadores en los EEUU, el de Edward Purcell en la Universidad de Harvard y el de Ernst Bloch en la Universidad de Stanford, llevaron a cabo con éxito el primer experimento de resonancia magnética nuclear. Evidenciaron así la propiedad de ciertos núcleos que, si se hallan en un campo magnético intenso, absorben energía en el rango del espectro electromagnético y la reemiten al cesar el pulso y relajarse. La trascendencia de su descubrimiento hizo que a ambos se les otorgara en 1952, el Premio Nobel de Física. Nació de este modo la espectroscopía por resonancia magnética, que sería utilizada en los 50 y los 60 para el análisis molecular.

A principios de los años 70, un controvertido investigador estadounidense, Raymond Damadian, en el Downstate Medical Center en Brooklyn, Nueva York, demostró que los tiempos de relajación T1 y T2 de muestras tisulares normales y cancerosas diferían. Damadian consideró que había dado con una técnica para la detección de los tumores (Damadian, 1971). De hecho, en 1972, patentó un “Apparatus and Methodd for Detecting Cancer in

Tissue”. El grupo de Donald P. Hollis en la John Hopkins University, en Baltimore, obtuvo similares resultados, pero fue más cauto en sus conclusiones.

Paralelamente, progresaba la investigación en otras técnicas de radiodiagnóstico. En 1973 se produciría uno de los hitos en la historia de la radiología, el diseño del primer tomógrafo computerizado por rayos X debido a Hounsfield. El tomógrafo de Hounsfield permitía obtener secciones axiales del cuerpo humano. Ello tendría un doble impacto en el ulterior desarrollo de la resonancia magnética. Por una parte, mostraba la capacidad de los métodos tomográficos para el diagnóstico no invasivo. Por otra, evidenciaba la voluntad del sector sanitario de invertir grandes sumas de dinero en tecnologías de diagnóstico por la imagen.

Hasta la fecha, los experimentos realizados en resonancia magnética nuclear carecían de información espacial. No era posible determinar en que parte exacta de la muestra se originaba la señal de resonancia. Fue en 1971 que Paul Laterbur, en la State University of New York, en Stony Brook, EEUU, ideó la utilización de gradientes magnéticos ortogonales en las tres dimensiones del espacio, superpuestos al campo magnético principal, junto con un algoritmo de retroproyección (inspirado en la tomografía computerizada por rayos X), para codificar espacialmente la señal de resonancia magnética. En 1974, aparecía en la revista Nature un breve artículo titulado “Image formation by induced local alteration: examples employing magnetic resonance”, en donde aparecían las primeras imágenes obtenidas por resonancia magnética, que correspondían a dos tubos de ensayo con agua. Su método para la obtención de imágenes lo denominó zeugmatografía, del griego “zeugma” (yugo), con el que hacía referencia al empleo conjunto de un campo magnético principal y de débiles campos magnéticos en forma de gradientes para la obtención de las imágenes. Esta publicación seminal (Laterbur, 1973) abría el camino a la obtención de

imágenes por resonancia magnética. En el mismo año, aparecían las primeras imágenes zeugmatográficas de un ser vivo, una almeja. Al año siguiente, publicaría las imágenes de la cavidad torácica de un ratón (Laterbur, 1974). Este mismo año, aparecía una publicación titulada “NMR Fourier zeugmatography” (Kumar, 1975), en donde el grupo de Richard Ernst establecía las bases del actual método de obtención de imágenes en RM, por codificaciones de fase y frecuencia y empleo de la transformación de Fourier. En 1991, Richard Ernst obtendría el Premio Nobel de Química. En 1976 Peter Mansfield y colaboradores crearían la primera imagen por RM de una parte del cuerpo humano, un dedo. En 1977, Mansfield desarrollaría la técnica de adquisición de imágenes por RM denominada EPI (imagería eco-planar), que sería el fundamento de la resonancia magnética funcional (Mansfield, 1977). En el año 2003, Laterbur y Mansfield recibirían el Premio Nobel de Medicina.

1.1.2. Fundamentos físicos¹

1.1.2.1. Principios básicos

La resonancia magnética estructural se fundamenta en las propiedades magnéticas del núcleo de hidrógeno, uno de los núcleos “activos” por RM. Se denominan núcleos activos por RM a aquellos que, en presencia de un campo magnético externo, tienen tendencia a alinear su eje de rotación (“spin”) respecto al vector intensidad de campo magnético. La propiedad física responsable se conoce como momento magnético total del núcleo y es una magnitud vectorial resultado de la suma vectorial de los momentos magnéticos individuales de los protones que integran el núcleo.

¹ Para un amplia exposición de los fundamentos físicos básicos de la RM, remítanse a Brown (2003), Hashemi (2003), Bushong (2003) y Mitchell (2004).

En ausencia de un campo magnético externo, los momentos magnéticos de los núcleos de hidrógeno se orientan al azar. En presencia de un campo magnético externo intenso, los núcleos de hidrógeno alinean sus momentos magnéticos con el vector intensidad de campo (B) del campo magnético externo. Algunos de ellos, se alinean en el mismo sentido (orientación paralela); otros, los hacen en el sentido inverso (orientación anti-paralela). La proporción de ambos tipos de núcleos depende de la intensidad del campo magnético externo y de la energía térmica de los núcleos. En condiciones de uso clínico, existe un pequeño exceso de núcleos orientados paralelamente, que producen un vector momento magnético neto (VMMN). El VMMN realiza una rotación alrededor de B denominada precesión. La frecuencia de precesión f está determinada por la ecuación de Larmor:

$$f = \gamma B,$$

donde f es la frecuencia de precesión; γ , la constante giromagnética y B, el vector intensidad de campo.

Cuando un núcleo de hidrógeno precesa en presencia de un campo magnético externo, es capaz de absorber la energía de un pulso de radiofrecuencia de frecuencia idéntica a la frecuencia precesional y aplicado a 90° respecto del vector B. Este fenómeno físico recibe el nombre de “resonancia magnética” y la aplicación del pulso de radiofrecuencia, “excitación”.

Como resultado de la excitación, se produce: (1) una angulación del vector VMMN respecto del vector B, cuyo ángulo se denomina ángulo de inclinación (“flip angle”) y (2) un refase de todos los momentos magnéticos de los núcleos de hidrógeno (esto es, se disponen en el mismo punto de la senda de precesión). De este modo, el vector VMMN rota en el plano transversal al vector B. De acuerdo con las leyes del electromagnetismo, si se dispone una bobina o antena receptora en el plano transversal se producirá una corriente eléctrica, que es en este caso la señal de RM.

Cuando cesa el pulso de radiofrecuencia, se produce un realineamiento del vector M con el vector B. Este fenómeno se conoce con el nombre de “relajación”. Como consecuencia de la relajación, se produce un aumento de la magnetización longitudinal (o recuperación T1) y una disminución de la magnetización transversal (o caída T2). Al decrecer la magnetización en el plano transversal, disminuye también el voltaje de la corriente inducida en la antena: este fenómeno se denomina señal de caída de la inducción libre (“free induction decay”).

1.1.2.2. Los principales parámetros de la imagen en RM

Los principales parámetros que determinan la imagen en resonancia son la densidad protónica, el tiempo de relajación T1 y el tiempo de relajación T2. La intensidad de la señal de RM depende del número de núcleos de hidrógeno contenidos en la muestra y del entorno de dichos núcleos. La densidad protónica es la concentración de núcleos de hidrógeno móviles (esto es, de los núcleos de hidrógeno que producen la señal de RM). Se conocen como núcleos de hidrógeno móviles a aquellos núcleos laxamente ligados a las moléculas que los albergan.

La recuperación T1 es el resultado de la cesión de energía al entorno por los núcleos de hidrógeno. Dicho proceso es exponencial, con una constante de tiempo denominada tiempo T1, que se define como el tiempo que tarda en recuperarse el 63% de la magnetización transversal (tiempo de relajación T1).

La caída T2 está causada por intercambio de energía entre los mismos núcleos de hidrógeno. Dicho proceso también es exponencial, con una constante de tiempo denominada T2, que es tiempo que tarda en perderse el 63% de la magnetización transversal (tiempo de relajación T2).

Existen otros parámetros tisulares involucrados en la formación de la imagen, pero de importancia secundaria: tales son el flujo, la

susceptibilidad magnética, el paramagnetismo y el desplazamiento químico.

1.1.2.3. La secuencia

En RM, se conoce como secuencia una combinación ordenada temporalmente de pulsos de radiofrecuencia, aplicación de gradientes y señales de RM. Los principales parámetros que definen una secuencia son el tiempo de repetición (TR) y el tiempo de eco (TE).

El tiempo de repetición es el tiempo que media entre la aplicación de dos pulsos de radiofrecuencia consecutivos. El TR determina la magnitud de la recuperación de la magnitud longitudinal (recuperación T1).

El tiempo de eco es el tiempo desde la aplicación de un pulso de radiofrecuencia y el pico de la señal de RM. El TE determina la magnitud del decrecimiento de la magnetización transversal (caída T2).

De un modo simplificado, la ponderación de una imagen de RM en T1, DP o T2 (esto es, el hecho que la imagen exprese primordialmente un contraste T1, DP o T2) depende del TR y el TE de la secuencia.

1.1.2.4. La formación de la imagen

El sistema de resonancia magnética localiza espacialmente la señal de RM para obtener una imagen. Inicialmente, selecciona una sección. Luego procede a localizar la señal en los dos ejes de la sección. La codificación espacial de la imagen de RM es realizada por los gradientes.

Los gradientes son alteraciones del campo magnético principal generadas por bobinas por las que pasa una corriente eléctrica. De este modo, los gradientes alteran espacialmente el campo magnético B. Como resultado, de acuerdo con la ecuación de Larmor, la frecuencia de precesión de los núcleos de hidrógeno varía de modo lineal a lo largo del eje del gradiente (esto es, su posición determina su frecuencia precesional).

Existen tres gradientes en un sistema de resonancia magnética que se disponen ortogonalmente en el espacio: el gradiente Z, el gradiente Y y el gradiente X. El gradiente Z altera el campo magnético a lo largo del eje mayor del imán; el gradiente Y, a lo largo del eje vertical y el gradiente X, a lo largo del eje horizontal.

Para seleccionar una sección se activa un gradiente (distinto dependiente de la orientación espacial de la sección, es decir, según sea axial, coronal o sagital), que produce una alteración lineal del campo magnético, y se emite un pulso de radiofrecuencia en la banda de frecuencia coincidente con la frecuencia precesional de la sección a excitar. El grosor de la sección depende de la amplitud de banda del pulso de radiofrecuencia.

La asignación a cada vóxel (parte concreta del volumen de la muestra) del píxel correspondiente (parte concreta del área de la imagen) se realiza por la activación de los gradientes restantes. La señal es localizada a lo largo del eje mayor de la anatomía por un proceso denominado codificación de frecuencia. La codificación de frecuencia se realiza por la activación de un gradiente durante la recepción de la señal, por lo que también se conoce como gradiente de lectura.

La localización a lo largo del eje menor de la anatomía se realiza mediante un proceso denominado codificación de fase. La activación del gradiente correspondiente produce una alteración lineal de la fase de los núcleos de hidrógeno.

Las distintas señales de radiofrecuencia (ecos) así generadas son muestreadas y “dispuestas” en el espacio K. Cada sección tiene su propio espacio K. El espacio K es el resultado de la digitalización de la totalidad de los ecos generados (espacio de datos brutos) y se representa en forma de matriz. Cada uno de los elementos de la matriz es una muestra de los ecos generados. Las imágenes se obtienen finalmente gracias a un complejo

algoritmo matemático denominado transformación rápida de Fourier (TRF).

1.1.3. La RMe en neuroimagen

La RMe frente a las otras técnicas de neuroimagen destaca por la excelente resolución de contraste tisular², la alta resolución espacial³, el carácter tomográfico multiplanar y por la ausencia de radiaciones ionizantes. Estos factores han contribuido a que se haya convertido en la técnica de elección para los estudios de neuroimagen que requieren un detalle anatómico óptimo, como los análisis morfométricos del SNC.

1.1.4. Análisis morfométricos del encéfalo por RMe

El rasgo fundamental que permite definir una estructura o región de interés (ROI) en una imagen es la homogeneidad en la intensidad de señal, que a su vez está determinada por la homogeneidad tisular. Una extensión espacial en una imagen con una intensidad similar es agrupada perceptualmente en una región (Kennedy, 2002). Una vez determinadas las distintas regiones, surgen los descriptores morfométricos como volumen, forma, localización y composición (características de la intensidad de señal dentro de una región dada) (Kennedy, 2002). Si bien el ojo humano es capaz de reparar en los distintos descriptores morfométricos (que es el fundamento de la praxis radiológica), la naturaleza digital de la RMe permite el análisis computerizado de las imágenes.

El proceso por el cual regiones de rasgos homogéneos son delimitadas en las imágenes se denomina segmentación⁴ (Kennedy, 2002). Las imágenes

² La resolución de contraste tisular es la capacidad de discriminar entre distintos tejidos o, en un mismo tejido, entre zonas normales y zonas patológicas.

³ La resolución espacial es la capacidad de distinguir dos puntos separados como tales.

⁴ La segmentación goza de una prolija literatura científica. La definición es en cierto modo problemática (Worth, 1997). Worth sugiere como definición operativa de “segmentación neuroanatómica” la “extracción de una específica, precisa y comprehensiva descripción morfológica tridimensional de una

del encéfalo ponderadas en T1 se caracterizan por un excelente contraste entre sus principales componentes, esto es, la sustancia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo. Esto es especialmente así si se emplean secuencias IR (inversión-recuperación) en las cuales el contraste tisular en el encéfalo es excelente⁵.

Una vez realizada la segmentación puede procederse al análisis morfométrico. Por análisis morfométrico entendemos el examen de todos o alguno de los principales descriptores morfométricos, que incluyen, como se ha comentado, el volumen, la forma, la localización y la composición (Kennedy, 2002). Existen dos grandes tipos de procedimientos morfométricos: (1) la morfometría con delimitación manual o semiautomatizada de las ROI (regiones de interés) y (2) los procedimientos de morfometría computerizada⁶.

Los procedimientos de morfometría con delimitación manual o semiautomatizada de las ROI fueron los primeros en aparecer e implementarse para el post-procesado de las imágenes. Genéricamente, con el empleo de un cursor sobre las imágenes digitales de la consola principal o auxiliar o en la estación de trabajo (“work station”) del equipo de RM, o frecuentemente, en los ordenadores (PC) en donde previamente se han descargado, se realizan distintas determinaciones de variables morfométricas como distancias, áreas, ángulos o volúmenes. Usualmente, para realizar las volumetrías manuales o semiautomatizadas (el análisis morfométrico más profusamente empleado) se delimita la región de interés en las distintas secciones contiguas de una determinada secuencia 2D o,

estructura neuroanatómica del encéfalo de un sujeto que se obtiene, de un modo robusto y práctico, de imágenes volumétricas”. Aunque el término segmentación ha sido utilizado connotando un procedimiento automatizado o semiautomatizado, nosotros usaremos este término como sinónimo de delimitación o definición de región de interés (ROI). Para dos interesantes revisiones sobre segmentación en radiodiagnóstico y resonancia magnética, remítanse a Vierbeger (2001) y Clarke (1995), respectivamente.

⁵ La segmentación de las imágenes ponderadas en T1 permite dividir fácilmente el encéfalo en sustancia blanca, sustancia gris y LCR.

⁶ Preferimos el término “morfometría computerizada” al de “neuroanatomía computerizada” ya que aquel sugiere un análisis morfométrico que no es sugerido por éste.

preferentemente, 3D, de acuerdo con el conocimiento neurorradiológico del observador. La determinación volumétrica de la región segmentada se obtiene por la sumación del volumen de los vóxeles constituyentes asignados por la segmentación previa. Los procedimientos con delimitación manual o semiautomatizada de las ROI son los referentes (“gold standard”) para los procedimientos de morfometría computerizada (McCarley, 2003; Thompson, 2003).

Los principales procedimientos de morfometría computerizada son la “voxel-based morphometry” (VBM), la “deformation based morphometry” (DBM) y la “tensor based morphometry” (TBM). Común a estos procedimientos de morfometría computerizada es la integración de las imágenes del estudio de RM encefálica (o mapa encefálico) en un atlas encefálico, que permite así la comparación inter-individual, de otro modo severamente comprometida por los distintos parámetros de los mapas encefálicos individuales. La mayor parte de los atlas encefálicos están basados en la representación detallada y precisa de la neuroanatomía de un encéfalo individual en un sistema de coordenadas tridimensionales estandarizado denominado espacio estereotáxico. Los atlas encefálicos actúan como plantillas para la integración (uni o multimodal) de los mapas encefálicos individuales (Toga, 2002). La integración en el atlas es el resultado de una normalización espacial del mapa encefálico individual en la plantilla del atlas.

La VBM implica la normalización espacial en la plantilla de un atlas del mapa encefálico individual, la segmentación subsiguiente en 6 particiones, el suavizado (“smoothing”) y análisis estadístico empleando el modelo lineal general y una corrección para las comparaciones múltiples basada en la teoría de los campos gaussianos aleatorios. Distintas variantes como la

optimización⁷ o la modulación⁸ permiten atenuar los efectos de la normalización espacial (Ashburner, 2000; Mechelli, 2005).

No tan frecuentemente utilizadas, las DVM y la TBM emplean campos de deformación para identificar diferencias de posición relativa o para localizar diferencias morfológicas en las distintas formaciones de los mapas encefálicos individuales, respectivamente (Ashburner, 2000).

1.1.5. Sumario y conclusión

La resonancia magnética es una técnica de diagnóstico por la imagen fundamentada en la resonancia magnética nuclear (principalmente del núcleo de hidrógeno). La RM provee información morfológica tisular (resonancia magnética estructural), información sobre la composición química tisular (espectroscopia por resonancia magnética) e información orgánica funcional (resonancia magnética funcional).

Los principales parámetros que determinan la imagen en resonancia magnética estructural son la densidad protónica, el tiempo de relajación T1 y el tiempo de relajación T2. La RMe frente a las otras técnicas de neuroimagen destaca por la excelente resolución de contraste tisular, la alta resolución espacial, el carácter multiplanar y la inocuidad; de tal modo que se ha convertido en la técnica de elección para los análisis morfométricos del SNC.

El rasgo fundamental que permite definir una estructura o región de interés (ROI) en una imagen es la homogeneidad en la intensidad de señal. Una vez determinadas las distintas regiones, surgen los descriptores morfométricos como volumen, forma, localización y composición. El

⁷ La optimización evita que diferencias estructurales no relacionadas con el volumen de las sustancia blanca o gris puedan erróneamente interpretarse como diferencias volumétricas como resultado de la normalización espacial (Mechelli, 2005).

⁸ La VBM no modulada identifica diferencias en la concentración o densidad de las sustancias blancas y gris, en tanto que la modulada identifica diferencias volumétricas (Mechelli, 2005).

proceso por el cual regiones de rasgos homogéneos son delimitadas en las imágenes se denomina segmentación. Una vez realizada la segmentación puede procederse al análisis morfométrico. Existen dos grandes tipos de procedimientos morfométricos: (1) la morfometría con delimitación manual o semiautomatizada de las ROI (regiones de interés) y (2) los procedimientos de morfometría computerizada.

1.2. La resonancia magnética estructural (RMe) en psiquiatría.

En las últimas dos décadas el importante desarrollo de la neuroimagen estructural, especialmente la RM estructural (RMe), ha supuesto la aparición de técnicas que permiten un estudio no invasivo de la anatomía del sistema nervioso central (SNC). Como principal resultado de este hecho, la dicotomía tradicional entre “trastorno cerebral orgánico” y “trastorno mental”, como los dominios de estudio respectivos de la neurología y la psiquiatría, parece desdibujarse. Este distingo, como del mismo concepto de “trastorno mental” se señala en la introducción del DSM-IV-TR, está embebido del dualismo cartesiano mente-cuerpo y está en consecuencia en flagrante desacuerdo con la hipótesis nuclear de las neurociencias: esto es, el origen neurobiológico de la cognición y de la conducta. Ya son numerosos los trastornos mentales en donde se ha evidenciado anomalías neuroanatómicas.

En la actualidad, la RMe es utilizada principalmente en la investigación en neurociencia. Dos distintas aproximaciones se han empleado en la investigación: (1) el diseño de estudios caso-control para detectar eventuales anomalías anatómicas en la enfermedad psiquiátrica concernida (estudios exploratorios) y (2) el diseño de estudios, generalmente también del tipo caso-control, para examinar la implicación de determinadas formaciones anatómicas en la patogenia de la enfermedad psiquiátrica concernida, desde la orientación procurada por trastornos psiquiátricos secundarios en pacientes con lesiones cerebrales o, más genéricamente, por el corpus de conocimiento de las neurociencias (estudios de contrastación de hipótesis).

Los exámenes de RMe han sido mayoritariamente análisis morfométricos (en especial, volumétricos) de la neuroanatomía del trastorno mental (por ejemplo, el análisis volumétrico de los ventrículos laterales en la esquizofrenia), aunque los análisis radiológicos estandarizados, según la semiología neurorradiológica establecida, han arrojado asimismo resultados (por ejemplo, la hiperintensidad en T2 de la sustancia blanca periacueductal en la encefalopatía de Wernicke).

A pesar de ello, la repercusión que la RMe tiene actualmente en la práctica clínica diaria es bastante limitada. La RMe es utilizada corrientemente para excluir patología “orgánica” subyacente y de este modo corroborar la naturaleza “primaria” del trastorno psiquiátrico que aqueja al paciente⁹. En buena parte, esto es el resultado del escaso conocimiento de la patogenia de los trastornos psiquiátricos primarios.

Sin embargo, en un futuro cercano, es previsible que la RMe se incorpore en la praxis diaria dentro de la batería de exploraciones complementarias necesarias para alcanzar un diagnóstico psiquiátrico. Es más, probablemente adquiera un papel importante para el pronóstico, la monitorización del tratamiento y la investigación de nuevas terapéuticas (Renshaw, 2002).

⁹ Han sido definidos algunos protocolos para la utilización de la RM estructural en la praxis clínica diaria. De acuerdo con Rauch (1995), la neuroimagen estructural estaría indicada en todos aquellos pacientes que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:

- (i) Cambios agudos en el estado mental (de afecto, conducta o personalidad) más algunas de las siguientes circunstancias: edad superior a los 50 años, examen neurológico anormal o antecedentes de traumatismo cráneo-encefálico (con pérdida de conciencia o secuelas neurológicas).
- (ii) Psicosis de reciente aparición.
- (iii) Delirio de reciente aparición o demencia de etiología desconocida.
- (iv) En cualquier circunstancia clínica en que se considere el uso de terapia electro-convulsiva.
- (v) Trastorno psiquiátrico refractario al tratamiento.

Siguiendo estos criterios, sólo una muy baja proporción de trastornos médicos generales no serían diagnosticados. En función del grupo de población al que se aplicara habrían entre el 10% y el 45% de hallazgos positivos (estos se concentrarían en los grupos de mayor edad, pacientes psiquiátricos ingresados y pacientes con comorbilidad asociada).

Sin embargo, a pesar del alto porcentaje de resultados positivos, sólo entre un 1% y un 5% de los pacientes se beneficiarían de alguna terapéutica específicamente derivada de los hallazgos por neuroimagen. Un porcentaje superior (del 5% al 40%) podrían recibir un tratamiento distinto como consecuencia de la exploración de RMe (Renshaw, 2002).

En esta sección se revisarán las principales aportaciones de la RMe a la comprensión de la neurobiología de los trastornos psiquiátricos. Esta revisión no pretende ser exhaustiva. Se seleccionan los trastornos mentales más prevalentes o más representativos del eje I del DSM-IV-TR¹⁰, que se incluyen en los subtipos siguientes: esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, demencia, trastornos de inicio en la niñez y trastornos relacionados con sustancias. El propósito es contextualizar el presente estudio glosando someramente las aportaciones de la RM estructural en la investigación de los trastornos mentales, que cuentan ya más de 3 lustros.

1.2.1. Esquizofrenia

La esquizofrenia es un síndrome heterogéneo de inicio insidioso, típicamente en la adolescencia, caracterizado por la afectación del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la actividad social, la emoción y la volición.

Los síntomas de la esquizofrenia se categorizan en dos grandes grupos: positivos (desorganización conceptual, ilusiones, alucinaciones) y negativos (anhedonia, disminución de la expresión emocional, disminución de la concentración y disminución de las interrelaciones sociales). Para el diagnóstico de esquizofrenia el paciente tiene que presentar al menos 2 de estos síntomas durante el periodo de 1 mes y sintomatología continuada durante al menos 6 meses¹¹

¹⁰ Acrónimo inglés de “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado” (American Psychiatric Association, 2002).

¹¹ Los criterios diagnósticos de esquizofrenia (resumidos) según el DSM-IV-TR son:

- A. Síntomas característicos: 2 o más de lo siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
1. Ideas delirantes.
 2. Alucinaciones.
 3. Lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia).
 4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
 5. Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia.

La esquizofrenia puede ser dividida en 5 subtipos según el DSM-IV-TR (catatónico, paranoide, desorganizado, residual e indiferenciado), de acuerdo con la sintomatología presente. Sin embargo, dicha subclasificación no se correlaciona bien con el pronóstico ni la respuesta al tratamiento y es frecuente que un mismo paciente presente síntomas de más de un subtipo.

El primer hallazgo reportado en la neuroimagen de la esquizofrenia fue el aumento del volumen ventricular y disminución del volumen encefálico total determinados mediante neumoencefalografía a inicios del siglo XX. Desde entonces numerosos estudios, con el empleo de la TC o la RMe, han confirmado la presencia de agrandamiento de los ventrículos laterales (75% de los estudios), agrandamiento del tercer ventrículo (83%) y atrofia cerebral

Nota: sólo se requiere un síntoma del criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si 2 o más voces conversan entre ellas.

- B. Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de afectividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al origen del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico y laboral).
- C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos con síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por 2 o más signos del criterio A, presentes de forma atenuada (p.ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).
- D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.
- E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p.ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.
- F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

cortical (67%) en los pacientes esquizofrénicos, como se refiere en una amplia revisión (Egan, 2000, citado en Renshaw, 2002).

En una exhaustiva revisión de 118 estudios de RMe en la esquizofrenia realizada por McCarley (1999), las volumetrías de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo mostraban un agrandamiento en el 77% y 67% de los estudios respectivamente. Sin embargo el volumen encefálico o intracraneal total fue normal en el 81%. La principal región que presentaba anomalías volumétricas fue el lóbulo temporal. Se referían disminuciones en los volúmenes del lóbulo temporal in toto (62% de 37 estudios), de la circunvolución temporal superior (81% de 16 estudios, pero alcanzaba el 100% cuando se consideraba el volumen de la sustancia gris), de la región medial del lóbulo temporal (sistema límbico) (77% de 30 estudios). Se describía una disminución del volumen del lóbulo frontal en el 55% de los estudios. Aproximadamente dos tercios de los estudios mostraban anomalías volumétricas en el tálamo, los ganglios basales o el cuerpo calloso¹².

Las observaciones descritas han alentado el debate sobre si la esquizofrenia se asocia con atrofia cerebral regional o generalizada; sobre si la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo o una enfermedad neurodegenerativa; y sobre si es un trastorno mental homogéneo o heterogéneo (McCarley, 1999; Renshaw, 2002).

La atrofia cerebral regional (o, mejor, multifocal) estaría sustentada mayoritariamente por los estudios de RMe (McCarley, 1999).

El debate sobre si la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo o un trastorno con progresión de la neuropatología con posterioridad a su inicio (“two-hit model”) ha inducido la realización de estudios morfométricos longitudinales, estudios con esquizofrénicos infantiles o juveniles y

¹² Se ha observado un aumento del volumen los ganglios basales en pacientes esquizofrénicos en farmacoterapia crónica con neurolépticos “típicos” (McCarley, 1999; Corson, 1999).

estudios de caso-control con comparación entre esquizofrénicos debutantes y esquizofrénicos crónicos (McCarley, 1999; Renshaw, 2002). Los resultados no son concluyentes, aunque un reciente meta-análisis (Vita, 2006) revela que el agrandamiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, así como la disminución del volumen encefálico total y del volumen hipocampal, están presentes en los esquizofrénicos en su primer brote, pero no la disminución de los volúmenes intracraneal total, del lóbulo temporal ni de la amígdala. Los resultados del meta-análisis de Vita apoyan la existencia de diferencias neuroanatómicas entre la esquizofrenia inicial y la esquizofrenia crónica.

Un reciente estudio (McDonald, 2006) se dirige a dilucidar si existen diferencias en la morfométricas encefálicas entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar I con síntomas psicóticos, entidades de diagnóstico diferencial complejo. McDonald realiza un análisis volumétrico del cerebro, los ventrículos laterales, el tercer ventrículo y el hipocampo en pacientes esquizofrénicos y con trastorno esquizoafectivo, pacientes con trastorno psicótico bipolar I y familiares sanos de éstos y aquéllos. Los pacientes esquizofrénicos presentan un agrandamiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo y una disminución volumétrica hipocampal, a diferencia de los pacientes con trastorno bipolar I con síntomas psicóticos en donde las volumetrías de estas ROI son normales. Los familiares de los pacientes esquizofrénicos procedentes de familias múltiplemente afectadas presentan únicamente un agrandamiento de los ventrículos laterales. McDonald propone este rasgo neuroanatómico como un endofenotipo morfométrico de la esquizofrenia.

1.2.2. Trastornos del estado de ánimo

Dentro de los trastornos del estado de ánimo se encuentran la depresión mayor y el trastorno bipolar.

1.2.2.1. La depresión mayor

La depresión mayor se caracteriza por acentuados sentimientos de desesperación, por la pérdida generalizada del interés o por la anhedonia, acompañados de algunos de los siguientes síntomas: trastornos del sueño, trastornos del apetito, apatía, letargia, sentimientos de desesperanza, baja autoestima, dificultad de concentración o ideación suicida¹³.

La depresión mayor es uno de los trastornos psiquiátricos más heterogéneos tanto en su presentación como en su presumible etiología. La

¹³ Los criterios diagnósticos para un episodio depresivo mayor según el DSM-IV-TR son:

- A. 5 o más de los siguientes síntomas están presentes durante al menos 2 semanas y representan un cambio sobre el estado previo. Al menos 1 de los síntomas debe ser (1) el estado de ánimo depresivo o (2) la pérdida del interés o de la capacidad para el placer. Nota: no deben incluirse síntomas que son claramente atribuibles a una condición médica general o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.
 - 1. Estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día, casi todos los días, evidenciado durante la anamnesis del sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o por la observación realizada por otros (p. ej., llanto).
 - 2. Marcada disminución del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, durante la mayor parte del día, casi todos los días (evidenciado por la anamnesis del sujeto o por la observación realizada por otros).
 - 3. Pérdida de peso significativa que no sea resultado de una dieta o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes) o aumento o disminución del apetito casi todos los días. Nota: en niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
 - 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 - 5. Agitación o enlentecimiento psicomotriz (observado por otros, no simplemente sentimientos de inquietud o de estar enlentecido).
 - 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
 - 7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no meramente auto-reproche o sentimientos de culpabilidad por estar enfermo).
 - 8. Disminución de la capacidad de pensar o de concentración o bien indecisión, casi todos los días (evidenciado por la anamnesis del sujeto u observado por otros).
 - 9. Pensamientos recurrentes de muerte (no únicamente temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico, intento de suicidio o elaboración de un plan específico para el suicidio).
- B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto.
- C. Los síntomas causan un trastorno clínicamente significativo o un deterioro social, ocupacional o en otras importantes áreas de actividad.
- D. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., un droga, un medicamento) o a una condición médica general (p. ej., hipotiroidismo).
- E. Los síntomas no están mejor explicados por el duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas perduran por más de 2 meses o están caracterizados por un claro deterioro funcional, preocupación mórbida con sentimientos de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

depresión mayor puede presentarse como un trastorno autolimitado o como un trastorno crónico que acompaña al paciente a todo lo largo de su vida y que es refractario al tratamiento. Asimismo, la depresión puede aparecer como un trastorno primario o bien asociado a enfermedades como el hipotiroidismo o la enfermedad de Parkinson¹⁴. Es probablemente esta heterogeneidad la responsable de los hallazgos a menudo inconsistentes en la neuroimagen de la depresión (Renshaw, 2002).

En una amplia revisión sobre la neuroimagen estructural (primordialmente, resonancia magnética estructural) en los trastornos del estado de ánimo (Sheline, 2003), se examinan las anomalías volumétricas neuroanatómicas del circuito límbico-córtico-estriato-pálido-talámico¹⁵ en la depresión mayor (principalmente en la depresión mayor recurrente de inicio temprano), a la luz de las evidencias aportadas por los hallazgos neuroanatómicos en el trastorno bipolar y la patología neurológica frecuentemente asociada a la depresión (accidente vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, epilepsia y demencia tipo Alzheimer). En la depresión mayor se han referido anomalías neuroanatómicas en el córtex frontal, hipocampo, amígdala y ganglios basales.

Las disminuciones volumétricas del córtex frontal han oscilado entre el 7% en el lóbulo frontal in toto hasta el 48% en el córtex prefrontal subgeniculado¹⁶. Las anomalías anátomo-patológicas referidas en los estudios post-mortem, que incluyen la disminución del grosor cortical, del tamaño y/o número neuronal y del número de células gliales, son el

¹⁴ El DSM-IV excluye el diagnóstico de depresión mayor cuando los síntomas son atribuibles a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o bien forman parte de una enfermedad no psiquiátrica (por ejemplo, el hipotiroidismo).

¹⁵ Descrito por Nauta en 1972 (Nauta, 1972, citado en Sheline, 2003).

¹⁶ Drevets (1997) publicó en Nature un estudio en que con el empleo de tomografía por emisión de positrones (PET) examinaba el flujo cerebral regional y el consumo regional de glucosa en pacientes con depresión familiar unipolar o bipolar. Se evidenció una hipocaptación en la región prefrontal subgeniculada que correspondía y era parcialmente explicada por una disminución regional del volumen de la sustancia gris del 39 y 48% en las muestras bipolares y unipolares, respectivamente, en la RM estructural.

probable correlato anátomo-patológico de los hallazgos en RMe (Sheline, 2003).

El hipocampo ha sido una de las regiones cerebrales más profusamente examinadas desde el estudio inicial de Sheline (1996). Sheline halló un volumen disminuido del hipocampo en un grupo de mujeres ancianas con depresión recurrente. Este autor atribuyó el volumen disminuido del hipocampo a cambios atróficos secundarios a la neurotoxicidad por glucocorticoides, puesto que una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con un aumento de los niveles séricos de cortisol ha sido implicada en la patogenia de la depresión¹⁷. Subsiguientes estudios volumétricos del hipocampo ha reportado hallazgos dispares. Algunos (Sheline, 1999; Bremner, 2000; Mervaala, 2000; Neumeister, 2005) han replicado los resultados, mientras otros (Ashtari, 1999; Vakili, 2000) no han hallado diferencias en los volúmenes hipocampales respecto de los grupos controles. Probablemente estos resultados dispares reflejen una heterogeneidad en la severidad, cronicidad, sexo y/o edad, entre otras variables, de los grupos estudiados. Sheline (2003) sugiere factores metodológicos para explicar estas discrepancias.

La amígdala, implicada en la neuropsicología de la emoción, ha sido estudiada con resultados diversos. Sheline (1999, citado en Sheline, 2003) halló una disminución bilateral del volumen del núcleo amigdalár en los pacientes con depresión mayor recurrente. Frodl (2002, citado en Sheline, 2003) encuentra una disminución bilateral del volumen amigdalár en pacientes hospitalizados a raíz de un primer episodio de depresión mayor, mientras Altshuler (1998, citado en Sheline, 2003), en la depresión mayor con trastorno bipolar, y Tebartz van Elst (1999, 2000), en un grupo de mujeres con depresión mayor recurrente y epilepsia del lóbulo temporal,

¹⁷ Un reciente estudio (O'Brien, 2005) no halla relación entre la hipercotisolemia y la disminución del volumen hipocampal en la depresión.

encontraron unos volúmenes amigdalares aumentados. Interesantemente, aunque no señalado en la revisión de Sheline (2003), todos los estudios analizados por éste con resultados negativos para la amígdala excepto uno¹⁸, emplean grosores de sección o particiones superiores a 3 mm, en tanto que, en todos los estudios con resultados positivos, aquéllos o éstos son iguales o inferiores a 3 mm. Ello nos sugiere una eventual asociación entre la inferior resolución espacial y/o una mayor presencia de artefactos de volumen parcial en los estudios y los resultados negativos para la amígdala.

En la revisión de Sheline (2003) los resultados para los ganglios basales son discordantes¹⁹. Existe asimismo una evidencia contradictoria sobre el papel de los ganglios basales en la depresión procedente de la neurología y de la epidemiología. Por una parte, la depresión se observa frecuentemente en pacientes con enfermedades degenerativas de los ganglios basales (enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson). Por otra, en extenso estudio epidemiológico (Sato, 1999), no halló relación entre la afectación isquémica de los ganglios basales y la depresión mayor.

En adultos de edad avanzada, la extensión de las hiperintensidades en la sustancia blanca encefálica en T2 (y la atrofia del lóbulo frontal) se ha asociado con la ulterior presentación de episodios de depresión (Kumar, 2000). Sin embargo, Lenze (1999) relaciona principalmente la extensión de las hiperintensidades de la sustancia blanca en T2 con los factores de riesgo cerebro-vascular y no halla diferencias en el número de éstas entre pacientes con depresión y un grupo control con emparejamiento para la edad, aunque sugiere que un subgrupo de éstas (de pequeño tamaño) pueden relacionarse con la depresión. En un reciente estudio (Heiden,

¹⁸ Pantel (1997, citado en Sheline, 2003).

¹⁹ De los 10 estudios revisados, 6 refieren resultados positivos, aunque no coincidentes, y 4, resultados negativos.

2005), la extensión de la hiperintensidades en la sustancia blanca encefálica en T2 se han asociado a un peor curso clínico (y se ha sugerido que pudieran utilizarse como factor pronóstico y para aquilatar la decisión terapéutica), en la depresión de aparición en la edad tardía.

Si los hallazgos neurorradiológicos en la depresión son la causa o el efecto de ésta es aún una cuestión abierta (Sheline, 2003).

1.2.2.2. Trastorno bipolar

Los trastornos bipolares incluyen el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, la ciclotimia y el trastorno bipolar no especificado, según el DSM-IV-TR. El trastorno bipolar I tiene un curso clínico caracterizado por uno o más episodios maníacos²⁰ (o episodios mixtos²¹) y frecuentemente presenta

²⁰ Los criterios diagnósticos para un episodio de manía de acuerdo con el DSM-IV-TR son:

- A. Un periodo de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que al menos dura 1 semana (o de cualquier duración si requiere hospitalización).
- B. Durante el periodo de trastorno del estado de ánimo, 3 o más de los siguientes han persistido (4 si el estado de ánimo es sólo irritable) y han estado presentes en grado significativo:
 - 1. Aumento de la autoestima o sentimientos de grandeza.
 - 2. Disminución de la necesidad de sueño (p. ej., se siente descansado después de sólo 3 horas de sueño).
 - 3. Más hablador de lo habitual.
 - 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos se escapan.
 - 5. Estado de distracción (esto es, la atención es fácilmente desviada a estímulos externos poco importantes o irrelevantes).
 - 6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (bien sea social, en el trabajo o en la escuela, o sexual) o agitación psicomotriz.
 - 7. Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto riesgo de consecuencias dolorosas (p. ej., realizar compras desmesuradas, indiscreciones sexuales o inversiones irrazonables).
- C. Los síntomas no cumplen criterios para un episodio mixto.
- D. El trastorno del estado de ánimo es suficientemente severo para causar un marcado deterioro del rendimiento ocupacional, o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con otros, o bien necesita hospitalización para evitar daño a sí mismo o a otros, o bien tiene rasgos psicóticos.
- E. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga de abuso) o a una condición médica general (p. ej., hipertiroidismo)

Nota: los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

²¹ Los criterios del DSM-IV-TR para el episodio mixto son:

- A. Se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos 1 semana.
- B. El trastorno del estado de ánimo es suficientemente severo para causar un marcado deterioro del rendimiento ocupacional, o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con

uno o más episodios depresivos mayores. La característica esencial del trastorno bipolar II es la presentación de 1 o más episodios depresivos mayores (criterio A), acompañados por al menos 1 episodio hipomaniaco (criterio B). La presencia de un episodio maníaco impide el diagnóstico de trastorno bipolar II (criterio C). El trastorno ciclotímico incluye esencialmente una alteración del estado de ánimo crónica y con fluctuaciones que comprende numerosos períodos de síntomas hipomaniacos y numerosos períodos de síntomas depresivos (que no cumplen criterios de episodio depresivo mayor). El diagnóstico de trastorno bipolar no especificado incluye los trastornos bipolares que no cumplen criterios para ningún trastorno bipolar específico.

En general, los estudios de los trastornos bipolares que examinan las anomalías neuroanatómicas subyacentes por RMe no distinguen entre los distintos subgrupos del DSM-IV-TR²².

El hallazgo más constante en RMe en los pacientes con trastorno bipolar, en una revisión de Stoll (2000), es un aumento significativo de las lesiones hiperintensas de la sustancia blanca en T2. Como se ha comentado anteriormente (apartado 1.2.2.1), estas lesiones están aumentadas en los pacientes con factores de riesgo cerebro-vascular y se han asociado al trastorno bipolar con riesgo cerebro-vascular aumentado (mania subtipo vascular) (Steffens, 1998). Han sido propuestas como endofenotipo del trastorno bipolar en una reciente revisión (Hajek, 2005).

otros, o bien necesita hospitalización para evitar daño a sí mismo o a otros, o bien tiene rasgos psicóticos.

C. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga de abuso) o a una condición médica general (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: los episodios parecidos a los mixtos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no debe ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

²² En una reciente revisión de estudios de neuroimagen que incluían la RMe con el objeto de comparar los hallazgos entre el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II (McGrath, 2004), se hallaban muy pocos estudios en que se examinara a estos subgrupos y, cuando esto se hacía, los resultados eran discordantes.

Así como en la esquizofrenia, aunque inconstantemente, en el trastorno bipolar se halla un aumento de los volúmenes de los ventrículos laterales (Stoll, 2000; Sheline, 2003), del tercer ventrículo y de la relación ventrículo-encefálica (Sheline).

El volumen cerebeloso se ha encontrado disminuido en ciertos estudios (DelBello, 1999; Soares, 1997, citados en Stoll, 2000). La atrofia cerebelosa se asociaría especialmente a pacientes de edad avanzada o aquellos con episodios recurrentes de manía (Stoll). Algunos autores postulan, sin embargo, que la disminución de volumen cerebeloso corresponda a cambios atróficos asociados con el abuso del alcohol (Lippmann²³, 1982, citado en Stoll) o el tratamiento con litio (Roy²⁴, 1998, citado en Stoll).

Resultados disímiles se ha referido para las volumetrías de los lóbulos frontal y temporal o subregiones de éstos (Sheline, 2003; Stoll, 2000).

En un meta-análisis de 38 estudios de RM estructural en el trastorno bipolar (McDonald, 2004), únicamente el agrandamiento del ventrículo lateral izquierdo alcanzó significación estadística.

1.2.3. Los trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad figuran entre los trastornos más prevalentes en la población general. La ansiedad es un sentimiento de intranquilidad o temor que puede formar parte de una enfermedad psiquiátrica primaria o bien ser un componente de una enfermedad no psiquiátrica.

Dentro de los trastornos de ansiedad se hallan el trastorno de angustia (“panic disorder”), el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno de estrés postraumático.

²³ En el estudio de Lippmann (1982) el análisis volumétrico se realizaba por TC.

²⁴ En el estudio de Roy (1998), se reportan dos casos de atrofia cerebelosa asociada a litio, examinados por TC y RMe.

1.2.3.1. El trastorno de angustia

El trastorno de pánico se caracteriza, según el DSM-IV-TR, por la presencia de crisis de angustia recurrentes, seguidas de la aparición durante un período mínimo de 1 mes de preocupaciones persistentes por la posibilidad de padecer nuevas crisis y por sus posibles implicaciones o consecuencias. Las crisis de angustia constituyen episodios de intenso temor y malestar asociado a un abigarrado complejo de síntomas físicos²⁵. Los ataques de pánico tienen un inicio brusco, duran entre 10 y 30 minutos. En ciertos individuos, se acompañan de ansiedad anticipatoria. El inicio del trastorno de pánico se produce generalmente en la adolescencia o en adultos jóvenes.

No es infrecuente que los pacientes con trastorno de angustia desarrollen agorafobia. La agorafobia es una sensación de miedo al encontrarse en lugares abiertos o en situaciones donde uno cree tener dificultades para salir o para finalizarlas. Es típico que ello conlleve un progresivo retraimiento del paciente.

Dado que en estos pacientes existe un gran incidencia de claustrofobia en los equipos de RM, son muy pocos los estudios realizados en sujetos con trastorno de angustia y con tamaños muestrales pequeños.

²⁵ Los criterios diagnósticos para la crisis de angustia (“panic attack”) según el DSM-IV-TR son:

Un periodo de intenso temor o malestar, en que 4 o más de los siguientes síntomas se desarrollan abruptamente y alcanzan un pico en los primeros 10 minutos.

1. Palpitaciones o aumento del pulso.
2. Sudoración.
3. Temblor o agitación.
4. Sensación de ahogo o falta de aliento.
5. Sensación atragantamiento.
6. Malestar u opresión torácica.
7. Náuseas o malestar abdominal.
8. Sensación de mareo, inestabilidad o de desvanecimiento.
9. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (sensación de estar separado de uno mismo).
10. Miedo a perder el control o a volverse loco.
11. Miedo de morir.
12. Parestesias
13. Escalofríos o sofocaciones.

Massana (2003a) reporta en un estudio volumétrico caso-control con 12 pacientes con trastorno de angustia y 12 controles sanos una disminución del volumen amigdalal bilateral en el grupo con ataques de pánico. Los análisis volumétricos de los hipocampos y los lóbulos temporales no detectan, sin embargo, diferencias. Vythilingam (2000) detecta, en cambio, disminuciones bilaterales del volumen de los lóbulos temporales, aunque no del volumen de los hipocampos. Uchida (2003) refiere una disminución del volumen del lóbulo temporal izquierdo y una tendencia estadística ($0.05 < p < 0.10$) a un menor volumen del lóbulo temporal derecho, de ambas amígdalas y del hipocampo izquierdo, en 11 sujetos con ataques de pánico respecto a un grupo control de 11 sujetos sanos. En un estudio con empleo de un procedimiento “voxel-based morphometry”, Massana (2003b) halla una disminución de la densidad de la sustancia gris de la circunvolución parahipocampal izquierda.

Los tamaños muestrales de estos estudios son pequeños, lo que compromete su potencia estadística. Este factor puede contribuir a explicar las discrepancias.

1.2.3.2. El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

El TOC es un trastorno caracterizado por la presencia de pensamientos obsesivos y conductas compulsivas que afectan la vida diaria del paciente²⁶.

²⁶ Los criterios diagnósticos del trastorno obsesivo-compulsivo de acuerdo con el DSM-IV-TR son:

- A. El paciente presenta obsesiones o compulsiones.
Las obsesiones se definen por (1), (2), (3) y (4):
- (1). Pensamientos recurrentes o persistentes, impulsos o imágenes que son experimentados en algún momento del trastorno como intrusivos o inadecuados y que causan ansiedad acentuada o malestar significativo.
 - (2). Los pensamientos, impulsos o imágenes no son simplemente preocupaciones excesivas respecto de problemas de la vida real.
 - (3). La persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acción.
 - (4). La persona reconoce que los pensamientos, impulsos o imágenes son producto de su propia mente (no son impuestos como en la inserción del pensamiento).
- Las compulsiones se definen por (1) y (2):

La fisiopatología del TOC parece involucrar el córtex orbito-frontal, los ganglios basales (especialmente, el núcleo caudado) y el tálamo, que constituirían un circuito prefronto-ganglio-tálamo-prefrontal putativamente implicado en su neurobiología²⁷. Buena parte de las publicaciones se han concentrado en la volumetría de los núcleos caudados, con resultados dispares: Scarone (1992) encuentra un volumen aumentado de la cabeza del núcleo caudado derecho; Kellner halla unas áreas de ambas cabezas de los núcleos caudados normales (1991); Aylward (1996a), que realiza volumetrías de los núcleos caudado y putamen, no encuentra diferencias respecto de los controles sanos; y Robinson (1995) halla unos volúmenes bilateralmente disminuidos de los núcleos caudados.

Giedd (2000) halló un agrandamiento de los ganglios basales, pero no del tálamo, en un grupo de pacientes pediátricos con TOC y/o tics asociados a una infección estreptocócica. Interpretó los hallazgos como consistentes con una respuesta autoinmune a la noxa infecciosa.

Gilbert (2000) ha descrito una disminución bilateral de ambos tálamos en pacientes pediátricos con TOC en farmacoterapia con paroxetina.

(1). Conductas repetitivas (p. ej., lavarse las manos, ordenar, comprobar) o actos mentales (p. ej., rezar, contar, repetir palabras en silencio) que la persona se siente obligada a realizar por una obsesión o de acuerdo con reglas que deben ser observadas rígidamente.

(2). Las conductas o actos mentales están dirigidas a disminuir o hacer desaparecer el malestar o prevenir algún evento o situación negativos; sin embargo, estas conductas o actos mentales no están destinados de una manera realista con lo que han de prevenir o evitar o son claramente excesivos.

- B. En algún momento del curso del trastorno, la persona ha reconocido que estas obsesiones o compulsiones resultan excesivas o irracionales. Nota: este punto no es aplicable a los niños.
- C. Las obsesiones o compulsiones causan un malestar clínico significativo, representan una pérdida de tiempo (más de 1 hora diaria), interfieren significativamente con la rutina personal normal, con la actividad profesional (o académica) o con la actividades sociales.
- D. Si otro trastorno del eje I está presente, las obsesiones o las compulsiones no se circunscriben a él (p.ej. preocupaciones por la comida en un trastorno alimentario, arranque de cabellos en la tricotilomanía, inquietud por la propia apariencia en el trastorno dismórfico corporal, preocupación por las drogas en un trastorno por consumo de sustancias, preocupación por estar padeciendo una grave enfermedad en la hipocondría, preocupación por las necesidades o fantasías sexuales en una parafilia o sentimientos repetitivos de culpabilidad en el trastorno depresivo mayor).
- E. El trastorno no es debido al efecto fisiológico directo de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

²⁷ Remítanse a Stein (2000) para una revisión sobre la neurobiología del TOC.

Las regiones prefrontales o subregiones de éstas han sido examinadas en el TOC con resultados no concluyentes. El volumen de las regiones prefrontales es normal en Robinson (1995) y Rosenberg (1997). Szeszko (1999) halla una disminución bilateral del volumen órbito-frontal, en tanto que Kim (2001) encuentra un aumento de la densidad de la sustancia gris en el córtex órbito-frontal izquierdo (entre otras anomalías) y Valente (2005) un aumento del volumen de la sustancia gris en las regiones órbito-frontales posteriores (entre otras anomalías).

El análisis de otras regiones de interés tampoco ha producido hallazgos concluyentes. Kwon (2003) realiza análisis volumétricos del hipocampo, la amígdala y el tálamo en tres grupos de 22 sujetos: un grupo control, un grupo de TOCs y un grupo de esquizofrénicos. Kwon et al hallan una reducción bilateral del volumen hipocampal en los TOCs y en los esquizofrénicos y un volumen aumentado de la amígdala izquierda en los TOCs. El tálamo no presentaba ninguna variación entre los 3 grupos. Kwon et al conjeturan que las anomalías hipocampales estarían implicadas en la sintomatología compartida por ambos trastornos, en tanto que la amígdala izquierda estaría únicamente implicada en la etiopatogenia del TOC. Estos hallazgos son discordantes los de Szeszko (1999), que hallaba una reducción bilateral en las volumetrías amigdalares.

1.2.3.3. El trastorno de estrés postraumático

En respuesta a eventos intensamente traumáticos, como la muerte de un ser querido o la amenaza de la propia muerte, un sujeto puede experimentar ansiedad, que puede aparecer poco después (trastorno agudo de estrés) o bien de manera diferida y recurrente, lo que constituye el trastorno de estrés postraumático²⁸. En ambos trastornos los pacientes pueden presentar

²⁸ Los criterios diagnósticos para el trastorno de estrés postraumático según el DSM-IV-TR son:

síntomas de distanciamiento de los otros y atenuación de las emociones. El paciente puede presentar síntomas de despersonalización e incapacidad para recordar el evento traumático, aunque éste puede aparecer de manera imprevista y recurrente en pensamientos y sueños. Los pacientes con trastornos de estrés presentan un riesgo aumentado de presentar trastornos de ansiedad y trastornos relacionados con abuso de sustancias.

-
- A. La persona ha estado expuesta a un evento traumático en que se dan ambas de las siguientes circunstancias:
1. La persona ha experimentado, presenciado o ha sido confrontado con un evento o eventos que implican la muerte o la amenaza de muerte o de daño severo o amenaza a la integridad física de uno mismo u otros.
 2. La respuesta de la persona implica miedo, sensación de desamparo u horror intensos. Nota: en los niños estas respuestas pueden expresarse en comportamientos desestructurados y agitados.
- B. El evento traumático es reexperimentado persistentemente en una o más de las siguientes maneras:
1. Rememoraciones recurrentes, intrusivas y estresantes del evento, incluyendo imágenes, pensamientos o percepciones. Nota: en los niños pequeños esto puede expresarse en juegos repetitivos donde aparecen temas o aspectos característicos del trauma.
 2. Sueños recurrentes en torno al evento que producen malestar. Nota: en los niños puede haber sueños terroríficos de contenido irreconocible.
 3. Actuar o sentir como si el evento traumático estuviera recurriendo (incluye un sentimiento de revivir la experiencia, ilusiones, alucinaciones, episodios recurrentes de rememoración, incluyendo aquellos que ocurren al despertarse o al estar intoxicado). Nota: los niños pequeños pueden reescenificar el acontecimiento traumático específico.
 4. Malestar psicológico intenso frente a situaciones internas o externas que simbolizan o se parecen a un aspecto del evento traumático.
 5. Reactividad fisiológica frente a situaciones internas o externas que simbolizan o se parecen a un aspecto del evento traumático.
- C. Existe una evitación persistente de los estímulos relacionados con el trauma y una insensibilidad o falta de respuesta emocional (no presente antes del trauma), manifestada por tres o más de los siguientes hechos:
1. Esfuerzos para evitar pensamientos o conversaciones relacionadas con el trauma.
 2. Esfuerzos para evitar actividades, lugares o gente que induzcan la rememoración del evento.
 3. Incapacidad para recordar un aspecto importante del trauma.
 4. Marcada disminución del interés o de la participación en actividades.
 5. Sentimientos de distanciamiento o alejamiento de otros.
 6. Disminución del rango de los afectos (p. ej., incapacidad para tener sentimientos de amor)
 7. Sensación de un futuro acortado (p. ej., no espera hacer una carrera, casarse, tener hijos o una vida de duración normal).
- D. Síntomas de aumento de la activación (“arousal”) (no presente antes del trauma) manifestado por 2 (o más) de los siguientes hechos:
1. Dificultad para dormirse o para permanecer dormido.
 2. Irritabilidad o estallidos de cólera.
 3. Dificultad de concentración.
 4. Hipervigilancia.
 5. Respuesta de alarma exagerada.
- E. La duración del trastorno (síntomas de los criterios B, C y D) es mayor de 1 mes.
- F. El trastorno causa estrés clínicamente significativo o deterioro social, ocupacional o en otras áreas importantes de la actividad del individuo.

En el trastorno de estrés postraumático parece existir una hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y del sistema simpático. Es común, sin embargo, una hipocortisolemia basal a pesar de una hipersecreción del factor liberador de la corticotrofina (Newport, 2000). Se ha postulado que hipercortisolismo asociado al estrés agudo y, tal vez, la serotonina, por mediación de aminoácidos excitatorios, dañarían prolongada o permanentemente el hipocampo, región clave en el aprendizaje y la memoria (Bremner, 1999). Bremner (1995), en excombatientes del Vietnam con trastorno de estrés postraumático, muestra una clara atrofia hipocampal derecha (una disminución del 8%) y una asociación de ésta con un déficit de la memoria verbal a corto plazo en el grupo de pacientes. Posteriores análisis volumétricos del hipocampo han hallado una atrofia bilateral (Gurvitz, 1996) o izquierda (Bremner, 1997). Villarreal (2001) muestra que la disminución bilateral del volumen del hipocampo no se explica por una atrofia cerebral global, aun cuando existe un aumento de la ratio volumen del líquido cefalorraquídeo-volumen intracraneal total en el grupo de los pacientes con trastorno de estrés postraumático, así como una disminución de la ratio sustancia blanca total-volumen intracraneal total (esto es, una atrofia global de la sustancia blanca). Hedges (2003) excluye el papel del alcohol como factor de confusión en la atrofia hipocampal del trastorno de estrés postraumático al mostrar la presencia de atrofia en individuos abstemios con diagnóstico de trastorno de estrés postraumático. Un reciente meta-análisis de 9 estudios en donde se realizaban volumetrías hipocampales (Kitayama, 2005), evidencia una atrofia hipocampal bilateral en el trastorno de estrés postraumático crónico.

De las demás regiones putativamente involucradas en la neuroanatomía del trastorno de estrés postraumático y que han mostrado un funcionalismo anómalo en estudios con PET²⁹ o SPECT³⁰ (región prefrontal,

²⁹ Acrónimo inglés, extensamente usado en castellano, de tomografía por emisión de positrones.

circunvolución cingulada y amígdala) (Newport, 2000), las volumetrías por RMe arrojan resultados menos consistentes. Se ha reportado una disminución de la sustancia gris de la circunvolución cingular anterior izquierda (Yamasue, 2003) o del córtex cingular anterior y del córtex del área subcallosa (Rauch, 2003). Pocos estudios hallan disminuciones del volumen amigdalár, que aparece en el de Matsuoka (2003).

1.2.4. Las demencias: la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia más común en los países occidentales. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza clínicamente por una pérdida de memoria de inicio insidioso que tiene un curso progresivo y lento hacia la demencia a lo largo de los años. Aunque frecuentemente se inicia en la vejez, puede aparecer en cualquier década de la edad adulta.

Si al principio, el déficit de memoria es poco llamativo y apenas existe deterioro cognitivo, en los estadios intermedios de la enfermedad el paciente es incapaz de trabajar y de llevar una vida autónoma. El lenguaje está afectado, principalmente la comprensión y la denominación. Son comunes distintos tipos de apraxias. En los estadios finales, el déficit cognitivo es severo y son frecuentes las alucinaciones y las ilusiones de escasa complejidad. Algunos pacientes desarrollan también trastornos de la marcha³¹.

³⁰ Acrónimo inglés, extensamente usado en castellano, de tomografía computerizada por emisión de positrón único.

³¹ Los criterios diagnósticos para el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer de acuerdo con el DSM-IV-TR son:

- A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:
 1. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente).
 2. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - (a) afasia (alteración del lenguaje);
 - (b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta);
 - (c) agnosia (fallo en el reconocimiento e identificación de objetos, a pesar de la que la función sensorial está intacta);

Patológicamente, existe una atrofia cerebral difusa con un agrandamiento consiguiente del sistema ventricular. Al examen microscópico, se hallan las placas neuríticas seniles y los ovillos neurofibrilares. Las placas neuríticas seniles son acúmulos extracelulares de A-beta-amiloide, proteoglicanos, Apo E, alfa-1-antiquimiotripsina y otras proteínas. Los ovillos neurofibrilares (descubiertos por Alzheimer) están constituidos por neurofilamentos enrollados alojados en el citoplasma neuronal que se tiñen con la tinción de plata y que contienen proteína tau anómalamente fosforilada. También existe una acumulación de A-beta-amiloide en las paredes de las arteriolas cerebrales.

En la enfermedad de Alzheimer existe un déficit de neurotransmisores, especialmente acetilcolina. La disminución de la acetilcolina puede estar en relación con la degeneración del núcleo basal de Meynert.

El factor genético es importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Hasta la fecha, se han identificado 4 genes relevantes en la patogenia de la enfermedad: el APP, el PS-1, el PS-2 y el Apo E, pero otros genes están probablemente implicados.

La neuroimagen estructural en la enfermedad de Alzheimer tiene un papel clínicamente importante en el diagnóstico diferencial. Es usual el empleo de la RMe para excluir las neoplasias primarias o secundarias, la demencia

(d) alteración de la ejecución (p.ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción).

- B. Los déficit cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo en la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
- D. Los déficit cognoscitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
 - 1. Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebro-vascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral).
 - 2. Enfermedades sistémicas que pueden que pueden provocar demencia (p. ej., planificación, organización secuenciación y abstracción).
 - 3. Enfermedades inducidas por sustancias.
- E. Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- F. La alteración no se explica por la presencia de otro trastorno del eje I (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

multi-infarto, la enfermedad de Biswanger y el síndrome de la hidrocefalia normotensiva del adulto, entre los más frecuentes.

La RMe en la investigación de la enfermedad de Alzheimer se ha concentrado fundamentalmente en el hipocampo. No sólo existe una atrofia hipocampal en la enfermedad de Alzheimer (Convit, 1997; Schuff, 1998; Jack, 2002;), sino que además, en los estudios volumétricos longitudinales del hipocampo, se ha asociado el grado de atrofia hipocampal con el deterioro cognitivo en el contínuum que se extiende desde los ancianos sanos y aquellos con enfermedad de Alzheimer (Jack, 2000) o con un índice de severidad y la predicción de la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Mungas, 2002).

Otras regiones cerebrales como el córtex entorrinal han sido investigadas. Más que los volúmenes, una tasa superior de decremento del volumen del córtex entorrinal se ha asociado con la enfermedad de Alzheimer (Du, 2003; Jack 2004).

En un reciente estudio (Jack, 2004), se comparan 4 tasas de atrofia cerebral (del volumen cerebral total, del volumen ventricular, del hipocampo y del córtex entorrinal) con distintas pruebas clínicas en 3 grupos: un grupo control de ancianos normales, un grupo con deterioro cognitivo moderado (DCM) y un grupo con enfermedad de Alzheimer. Todas las tasas de atrofia eran mayores entre los individuos normales que evolucionaban a DCM y enfermedad de Alzheimer que en aquellos que permanecían estables, mayores en los pacientes con DCM que evolucionaban a enfermedad de Alzheimer que en aquellos que permanecían estables y mayores entre los “progresores” rápidos con enfermedad de Alzheimer que entre los “progresores” lentos. Los autores encuentran que las tasas de atrofia por RMe son más consistentes que las otras pruebas diagnósticas y concluyen que su estudio apoya el uso clínico de la RMe en adición a las pruebas clínicas para monitorizar la progresión de la enfermedad de

Alzheimer. Señalan asimismo que el tamaño de la muestra para detectar la eficacia de una nueva terapéutica sería de un orden de magnitud menor con el empleo de las tasas de atrofia de RMe que con las distintas pruebas cognitivas o escalas.

1.2.5. Los trastornos de inicio en la infancia

En este epígrafe se hará una revisión de la RMe en el autismo. Una revisión en profundidad de los hallazgos de la RMe en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad se realizará en la sección 1.3.

1.2.5.1. El Autismo

El autismo es un trastorno psiquiátrico de inicio en la infancia caracterizado por un déficit en las habilidades sociales y en la comunicación y por conductas repetitivas³². La heterogeneidad clínica del autismo, manifestada

³² Los criterios diagnósticos para el autismo de acuerdo con el DSM-IV-TR son:

- A. Un total de 6 (o más) ítems de (1), (2) y (3), con al menos 2 ítems de (1) y al menos un ítem de (2) y de (3).
 - (1) Deterioro cualitativo en la interacción social manifestado por 2 de los siguientes:
 - (a) marcada alteración en el uso de conductas no verbales, como la mirada a los ojos, la expresión facial, las posturas corporales y los gestos para regular la interacción social;
 - (b) incapacidad en el despliegue de interacciones con sus iguales adecuados a su nivel de desarrollo;
 - (c) falta de tendencia espontánea para compartir la diversión, intereses y objetivos con otra gente (p. ej., no mostrar, traer o señalar objetos de interés).
 - (2) Deterioro cualitativo en la comunicación determinado al menos por 2 de los siguientes:
 - (a) retraso o falta total de desarrollo del lenguaje oral (no acompañado por intento de compensarlo por otros modos de comunicación como el gesto o la mímica);
 - (b) en individuos con discurso adecuado, una marcada incapacidad para iniciar o mantener una conversación con los otros;
 - (c) uso estereotipado o repetitivo del lenguaje o lenguaje idiosincrásico;
 - (d) ausencia de juego realista espontáneo, variado, o de juegos de imitación adecuados al nivel de desarrollo de su edad.
 - (3) Patrones de conducta, intereses y actividades restringidas, repetitivos y estereotipados manifestados por al menos uno de los siguientes características:
 - (a) preocupación con uno o más patrones repetitivos o estereotipados de interés anormal por su intensidad u objeto;
 - (b) adherencia aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos y no funcionales;
 - (c) manierismos motores repetitivos y estereotipados (p. ej., retorcer o aletear las manos o los dedos, complejos movimientos del cuerpo);
 - (d) preocupación persistente con partes de los objetos.

por la definición por parte de algunos autores de subgrupos clínicos, la frecuente comorbilidad (trastornos de ansiedad y trastorno del estado de ánimo especialmente), así como las diferencias en el CI (coeficiente intelectual), explican buena parte de la notable discrepancia en los estudios de neuroimagen (Renshaw, 2002). Debe destacarse también a este respecto, la inconcreción o disparidad de los criterios diagnósticos empleados por los investigadores (Waller, 2000).

En una revisión de la RMe en el autismo (Brambilla, 2003), los resultados más replicados son un aumento del volumen encefálico total, del volumen de los lóbulos parietales y temporales y del volumen de los hemisferios cerebelosos, aunque distan de ser enteramente concordantes.

Una de las primeras anomalías halladas en los estudios de neuroimagen estructural fue el anomalía del área en las secciones sagitales medias del cerebelo de los lobulillos VI-VII de 15 sujetos varones adultos diagnosticados de autismo respecto 2 grupos controles: un grupo control (grupo control I) emparejado por el CI y la edad y el otro (grupo control II), por el estatus socio-económico y la edad. Las medidas de los lobulillos cerebelosos VI-VII resultaban en el grupo de los autistas inferiores al grupo control II, pero no al grupo control I (Piven, 1992). Courchesne (1994), en un re-análisis estadístico de los 4 estudios que no habían reportado anomalías morfométricas en los lobulillos cerebelosos VI-VII, comprobó que dichos estudios incluían 2 subgrupos neuroanatómicos de autistas: uno, con hipoplasia y otro, con hiperplasia de estos lobulillos. Otros autores, sin embargo, no han replicado estos hallazgos. Piven (1997a) no halla la hipoplasia de los lobulillos VI-VII, pero sí, en cambio, un aumento del

-
- B. Retrasos o funcionamiento anormal en al menos una de las siguientes áreas, con inicio antes de los 3 años: (1) interacción social, (2) lenguaje utilizado como herramienta de comunicación social y (3) juegos imaginativos o simbólicos.
 - C. El trastorno no se explica mejor por la presencia del trastorno de Rett o de un trastorno desintegrativo de la infancia.

volumen cerebeloso total. Levitt (1999) encuentra, en cambio, una disminución del área de los lobulillos cerebelosos vermianos VIII-X. Se ha sugerido que las discrepancias en los hallazgos de la anatomía cerebelosa en el autismo se atenuarían si se controlaban variables como el volumen encefálico total, CI y sexo.

En el examen de otras regiones neuroanatómicas los resultados han sido también dispares. En un estudio, después de que las variables estatura y CI fueran controladas, Piven (1995) halló un aumento de los volúmenes encefálico total, encefálico tisular y de los ventrículos laterales en el autismo respecto de los controles. En un estudio ulterior, Piven (1996) concluyó que el aumento del volumen cerebral afectaba a los lóbulos occipitales, parietales y temporales, pero no a los frontales. Courchesne (1993) había hallado, sin embargo, anomalías morfométricas de los lóbulos parietales en el 43% del grupo de los autistas, que, en porcentajes inferiores, se expresaban como disminución volumétrica o se extendían a regiones adyacentes de los lóbulos frontal y occipital, en tanto que los lóbulos temporales eran normales. Posteriormente, Carper (2002), en un estudio con 39 niños autistas, encontró una hiperplasia cerebral que afectaba a todos los lóbulos (con un gradiente afectación decreciente antero-posterior), excepto al lóbulo occipital.

Las anomalías en el cuerpo calloso en el autismo no han sido tampoco concordantes. Egaas (1995) encontró una disminución de las áreas de las regiones posteriores del cuerpo calloso (en concreto, de las regiones 4 y 5, en un método de división del cuerpo calloso en 5 partes). Piven (1997b), en un estudio en que se controlaban las variables del volumen encefálico total, CI y sexo, halló una disminución del área de la región posterior y del cuerpo del cuerpo calloso. Hardan (2000) encuentra una disminución del área de las subregiones anteriores del cuerpo calloso, que persiste tras ajustar por el volumen intracraneal, volumen encefálico total y volumen

total de la sustancia blanca, en tanto que el área de las otras subregiones es normal.

Anomalías anatómicas en el sistema límbico, en el sistema ventricular, en el tálamo, en los ganglios basales y en el tronco encefálico también han sido reportadas.

1.2.6. Los trastornos relacionados con sustancias

En los trastornos por abuso de sustancias, los hallazgos en RMe son más comunes que en los otros grupos de trastornos. En general, éstos se consideran el resultado directo de la neurotoxicidad de la sustancia, así como de los eventuales aditivos que se hallan en los preparados (Renshaw, 2002). La droga en la que se ha concentrado un mayor volumen de la investigación ha sido el alcohol.

1.2.6.1. El alcoholismo

Los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de dependencia³³ y abuso³⁴ de sustancias son corrientemente empleados para el diagnóstico de alcoholismo.

³³ Los criterios (resumidos) del DSM-IV-TR para la dependencia de sustancias son:

Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por 3 (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un periodo continuado de 12 meses:

- A. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
 - (1) Una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - (2) El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.
- B. Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
 - (1) El síndrome de abstinencia característico para la sustancia.
 - (2) Se toma la misma sustancia o una muy parecida para aliviar o evitar los síntomas de la abstinencia.
- C. La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que se pretendía.
- D. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia
- E. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (p. ej., visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (p. ej., fumar un pitillo tras otro) o en la recuperación de los efectos de la sustancia.
- F. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.

El etanol tiene efectos tóxicos directos sobre las neuronas, como han establecido diversos estudios experimentales (Riley, 1978; McMullen, 1984). También tiene efectos neurotóxicos indirectos.

Como refiere Renshaw (2002), múltiples estudios con RMe han evidenciado un aumento del volumen del sistema ventricular y del espacio subaracnoideo sulcal, así como una disminución del volumen del córtex y de la sustancia blanca cerebrales; esta última es especialmente acentuada en mujeres (Agartz, 2003). Asimismo distintos estudios han constatado una reversibilidad parcial de estas anomalías anatómicas con la abstinencia alcohólica (Pfefferbaum, 1996; Mann, 1996). La asociación entre la atrofia cerebral córtico-subcortical y unos pobres resultados en distintas pruebas neuropsicológicas ha sido inconstante (Jernigan, 1991; Wang, 1993).

G. Se continua tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia (p. ej., consumo de la cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continua ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera).

Especificar si:

Con dependencia fisiológica: signos de tolerancia o abstinencia (p. ej., si se cumplen cualquiera de los puntos A o B).

Sin dependencia fisiológica: no hay signos de tolerancia o abstinencia (p. ej., si no se cumplen los puntos A y B).

³⁴ Los criterios del DSM-IV para el abuso de sustancias son:

A. Un patrón desadaptativo de consumo de sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por 1 (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un periodo continuado de 12 meses:

- (1) Consumo recurrente de sustancias, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa (p. ej., ausencias repetidas o rendimiento pobre relacionado con el consumo de sustancias; ausencias, suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas con la sustancia; descuido de los niños o de las obligaciones de la casa).
- (2) Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (p. ej., conducir un automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia).
- (3) Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (p. ej., arrestos por comportamiento escandaloso debido a la sustancia).
- (4) Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (p. ej., discusiones con la esposa acerca de las consecuencias de la intoxicación, o violencia física).

B. Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de esta clase de sustancia.

Han sido reportadas asimismo atrofas regionales. El cerebelo es especialmente susceptible a la toxicidad alcohólica, que se expresa como atrofia cerebelosa, reportada en numerosos estudios, como refiere Renshaw (2002). Se han descrito atrofas del hipocampo derecho (Agartz, 1999; Laakso, 2000) y del hipocampo bilateral (Bleich, 2003), del cuerpo caloso (Pfefferbaum, 1996; Estruch, 1997), de los lóbulos frontales³⁵ y de la protuberancia (Pfefferbaum, 2002).

Además de las anomalías volumétricas descritas han sido reportadas, como refiere Renshaw (2002), hiperintensidades difusas en T2 de la sustancia blanca en alcohólicos asintomáticos, probablemente asociadas a desmielinización.

El alcohol también tiene efectos neurotóxicos indirectos. Ejemplos de estos últimos serían la enfermedad de Wernicke-Korsakoff, la encefalopatía hepática de las hepatopatías crónicas de origen alcohólico, la enfermedad de Marchiafava-Bignami o la mielinolisis centro-pontina.

La encefalopatía de Wernicke es una encefalopatía aguda o subaguda caracterizada por desorientación, oftalmoplejía, ataxia y nistagmus. Una secuela tardía de la misma es la psicosis de Korsakoff cuyos síntomas cardinales son una profunda amnesia anterógrada y una moderada amnesia retrógrada y confabulatoria. La enfermedad de Wernicke-Korsakoff se halla casi exclusivamente en alcohólicos de larga evolución, pero su etiología es una deficiencia de tiamina asociada a la malnutrición. Las lesiones comúnmente encontradas se localizan en los cuerpos mamilares, tálamo periventricular, así como en la sustancia gris periacueductal. En la fase aguda se observa una hiperintensidad en T2 en las regiones antedichas, cuyo correlato anátomo-patológico es la necrosis, la hemorragia y el edema. En la fase crónica de la enfermedad predomina la hiperintensidad

³⁵ Remítanse a Moselhy (2000), para una revisión sobre los cambios en el lóbulo frontal asociados al alcoholismo.

en T2 y la disminución de volumen de los cuerpos mamilares, como expresión de la atrofia de los mismos³⁶.

La encefalopatía hepática es un síndrome neuro-psiquiátrico complejo caracterizado por alteraciones de la conciencia y la conducta, signos neurológicos fluctuantes, asterixis y cambios electroencefalográficos específicos. La encefalopatía puede ser aguda y reversible o crónica y progresiva. Han sido reportados distintos hallazgos en RMe. El hallazgo más típico y uno de los más frecuentemente replicados es la hiperintensidad en T1 de los ganglios basales (Inoue, 1991; Pujol, 1991). Estos hallazgos radiológicos pueden resolverse tras el trasplante hepático (Pujol, 1993).

La enfermedad de Marchiafava-Bignami es una enfermedad infrecuente de etiología no precisada inicialmente descrita en alcohólicos italianos bebedores de vino tinto de baja calidad. La clínica es variable. En algunos pacientes se presenta como estupor o como de inicio súbito, a menudo acompañado de crisis comiciales; en otros, debuta como una demencia aguda o subaguda con trastornos de la marcha y espasticidad de las extremidades inferiores. La incontinencia, la afasia, la apraxia y la hemiparesia son síntomas que también han sido descritos en la enfermedad. Característicamente, el estudio anátomo-patológico revela una degeneración de la porción media del cuerpo calloso. Los hallazgos en RMe son una disminución de las dimensiones, una hiperintensidad lineal y puntiforme en T2, con una correspondiente hipointensidad en T1, del cuerpo calloso, especialmente en su porción media³⁷.

La mielinolisis centro-pontina es un síndrome caracterizado por cuadriplejía y parálisis pseudo-bulbar. Se considera relacionada con la rápida corrección de la hiponatremia en los alcohólicos. Anátomo-

³⁶ Remítanse a Vargas (2003) y Osborn (1994) para una descripción más extensa de los hallazgos radiológicos.

³⁷ Remítanse a nota 36.

patológicamente se observa una desmielinización sin inflamación de la región central de la protuberancia. En RMe aparece típicamente una hiperintensidad en T2 en el centro de la protuberancia³⁸.

1.2.7. Conclusión

La RMe ha producido un importante acúmulo de conocimiento científico sobre la existencia de anomalías neuroanatómicas en las principales enfermedades psiquiátricas. Estos hallazgos han contribuido a la formulación o a la contrastación de diversas hipótesis etiopatogénicas en la investigación psiquiátrica. En algunos trastornos, la RMe está incluida en sus algoritmos diagnósticos en la praxis psiquiátrica diaria; en otros, es previsible una cercana incorporación. Asimismo, la RMe empieza a configurarse como una herramienta para el pronóstico, la monitorización del tratamiento y la comprobación de la eficacia de nuevas terapéuticas en ensayos clínicos.

³⁸ Remítanse a nota 36.

1.3. El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

El síndrome psiquiátrico de inicio infantil cuyas manifestaciones cardinales son la inatención y la hiperactividad-impulsividad es denominado en los EEUU “trastorno por déficit de atención con hiperactividad” (abreviadamente, ADHD, el acrónimo inglés de “attention-deficit hyperactivity disorder”; TDAH, en castellano), de acuerdo con el DSM-IV-TR. En Europa, es común el empleo de la denominación “trastorno hiperkinético” (abreviadamente, HD, el acrónimo inglés de “hyperkinetic disorder”; TH, en castellano) para designar un síndrome similar, aunque no enteramente coincidente.

1.3.1. Definición

Los criterios diagnósticos del TDAH, de acuerdo con el DSM-IV-TR, están basados en la agrupación de los síntomas en dos categorías principales: síntomas de desatención y síntomas de impulsividad-hiperactividad. Se requiere al menos 6 síntomas de uno de los grupos para realizar el diagnóstico de TDAH. Estos (no necesariamente todos) deben estar presentes antes de los 7 años y deben durar al menos 6 meses. El DSM-IV-TR admite 3 diferentes tipos: TDAH-D (TDAH tipo desatento), TDAH-HI (TDAH tipo hiperactivo-impulsivo) y TDAH-C (TDAH tipo combinado) (tabla 1.3.1). Existe cierta controversia sobre si el tipo predominantemente desatento no representa en realidad otra entidad nosológica (Barkley, 1997). Los subtipos TDAH-HI y TDAH-C podrían, en cambio, representar dos estadios distintos de un trastorno único del desarrollo (Barkley, 1997).

Tabla 1.3.1. Criterios para el diagnóstico de TDAH por el DSM-IV-TR

A. (1) ó (2):

(1) 6 (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido al menos 6 meses en un grado que es desadaptativo e incoherente con el nivel de desarrollo:

Desatención:

- (a) a menudo no consigue prestar atención a los detalles o comete errores por descuido en las tareas escolares, trabajo u otras actividades;
- (b) a menudo tiene dificultades en mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas;
- (c) a menudo no parece escuchar cuando le hablan directamente;
- (d) a menudo no sigue las instrucciones o no consigue terminar las tareas escolares, encargos o actividades en el trabajo (no es debido a comportamiento negativista o incapacidad para entender las instrucciones);
- (e) a menudo tiene dificultades en organizar tareas o actividades;
- (f) a menudo evita, o le disgusta, o es reacio a involucrarse en tareas que requieren esfuerzo mental sostenido (tales como las tareas o los deberes escolares);
- (g) a menudo pierde cosas necesarias para tareas o

actividades (p.ej., juguetes, útiles escolares, lápices, libros o herramientas);

(h) a menudo se distrae con facilidad por estímulos irrelevantes;

(i) a menudo es olvidadizo en las actividades diarias.

(2) 6 o más de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido al menos 6 meses en un grado que es desadaptativo o incoherente con el nivel de desarrollo:

Hiperactividad:

(a) a menudo mueve las manos o los pies o se retuerce en el asiento;

(b) a menudo deja el asiento en la clase o en otras situaciones en que permanecer sentado es lo esperado;

(c) a menudo corre o se mueve excesivamente en situaciones en que es inapropiado (en adolescentes o adultos puede limitarse a sensaciones subjetivas de inquietud);

(d) a menudo tiene dificultades en jugar o en realizar actividades recreativas calmadamente;

(e) a menudo “está en marcha” (“on the go”) o actúa como si “estuviera conducido por un motor”;

(f) a menudo habla excesivamente.

Impulsividad:

(g) a menudo anticipa las respuestas antes de que las preguntas se hayan completado;

- (h) a menudo tiene dificultades en aguardar su turno;
- (i) a menudo interrumpe o se entromete (p. ej., se inmiscuye en conversaciones o juegos).

- B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causan deterioro están presentes antes de los 7 años.
- C. Alguno de los síntomas está presente en 2 o más situaciones (p.ej., en la escuela –o en el trabajo- y en casa).
- D. Ha de haber clara evidencia de deterioro clínico significativo en el comportamiento social, académico u laboral.
- E. Los síntomas no ocurren exclusivamente en el curso de una trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no quedan mejor explicados por otro trastorno mental (p.ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o trastorno de personalidad).

Códigos basados en tipo:

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo combinado: si los criterios A1 y A2 se han cumplido en los últimos 6 meses.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo con predominio del déficit de atención: si se cumple el criterio A1, pero no el criterio A2 en los últimos 6 meses.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo con predominio impulsivo-hiperactivo: si se cumple el criterio A2, pero no el criterio A1 en los últimos 6 meses.

De acuerdo con el ICD-10³⁹, el trastorno hiperkinético (tabla 1.3.2) coincide considerablemente con el TDAH. Pero existen algunas diferencias destacables. Para establecer el diagnóstico de trastorno hiperkinético, es preciso que estén presentes al menos 6 síntomas de inatención, 3 de hiperactividad y 1 de impulsividad. El diagnóstico no puede sostenerse en ausencia de síntomas de desatención. Se requiere también la presencia de todos los síntomas necesarios para el diagnóstico en al menos 2 ambientes distintos (p.ej., en casa y en la escuela). En cuanto a la comorbilidad, el ICD-10 desaconseja el diagnóstico de TH cuando coexiste con otro trastorno psiquiátrico, a excepción de los trastornos de conducta. En general se admite que el trastorno hiperkinético o, más exactamente, los trastornos hiperkinéticos son un subgrupo dentro del TDAH (MacCracken, 2000; Swanson, 1998a). Fue propuesto un fenotipo refinado del TDAH/TH en la” NHI Consensus Development Conference on Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder “(1998) por Swanson y Castellanos, que correspondería al TDAH tipo combinado sin sería comorbilidad psiquiátrica (Swanson, 1998a).

Tabla 1.3.2. ICD-10: Criterios diagnósticos para los trastornos hiperkinéticos⁴⁰.

Nota: El diagnóstico de trastorno hiperkinético requiere la presencia de niveles anormales de atención, hiperactividad e inquietud que se manifiestan en distintas situaciones, persisten en el tiempo y no están causadas por otros trastornos como el autismo o los trastornos afectivos.

³⁹ The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research (World health Organization, 1993).

⁴⁰ Resúmenes del ICD-10.

G1. Desatención. Al menos 6 de los siguientes síntomas de desatención han persistido durante al menos 6 meses, en un grado desadaptativo o inconsistente con el desarrollo del niño:

- (1) frecuentemente, no presta adecuada atención a los detalles o comete errores por descuido en el trabajo escolar, el trabajo u otras actividades;
- (2) frecuentemente, no presta atención sostenida en tareas o juegos;
- (3) frecuentemente, parece no escuchar lo que le dicen;
- (4) frecuentemente, no consigue seguir las instrucciones o finalizar los deberes escolares, tareas u obligaciones de su puesto de trabajo (no a causa de un comportamiento negativista o por no entender las instrucciones);
- (5) frecuentemente, organiza mal las tareas y actividades;
- (6) frecuentemente, evita o le desagradan profundamente tareas como los deberes escolares que requieren un esfuerzo mental sostenido;
- (7) frecuentemente, pierde cosas necesarias para ciertas tareas o actividades, como utensilios escolares, lápices, libros, juguetes o herramientas;
- (8) frecuentemente, se distrae con facilidad por estímulos externos;
- (9) frecuentemente, es olvidadizo en el curso de las tareas diarias.

G2. Hiperactividad. Al menos tres de los siguientes síntomas de hiperactividad han persistido por al menos 6 meses, en un grado que es desadaptativo e inconsistente con el grado de desarrollo del niño:

- (1) frecuentemente, mueve nerviosamente las manos o los pies o se retuerce en el asiento;
- (2) frecuentemente se levanta del asiento en la clase o en otras circunstancias en que se espera que permanezca sentado;

- (3) frecuentemente, corre por todas partes o se encarama en situaciones en que es inapropiado (en adolescentes o adultos, pueden estar presentes únicamente sentimientos de inquietud);
- (4) frecuentemente, es indebidamente ruidoso mientras juega o bien tiene dificultades en participar sosegadamente en actividades de ocio;
- (5) exhibe un patrón persistente de excesiva actividad motora que no se modifica sustancialmente de acuerdo con el contexto social u otro tipo de demandas.

G3. Impulsividad. Al menos, uno de los siguientes síntomas de impulsividad han persistido al menos durante 6 meses, en un grado que es desadaptativo e inconsistente con el grado de desarrollo del niño:

- (1) frecuentemente, deja escapar impulsivamente respuestas antes de que las preguntas hayan terminado de formularse.
- (2) frecuentemente, no consigue esperar en colas o esperar su turno en juegos o situaciones de grupo;
- (3) frecuentemente, interrumpe o se entromete (p. ej., interrumpe juegos o conversaciones de otros);
- (4) frecuentemente, habla excesivamente, sin responder adecuadamente a las limitaciones sociales.

G4. El inicio del trastorno no se produce más tarde de los siete años.

G5. Generalización. Los criterios deben cumplirse en más de una situación; por ejemplo, la combinación de desatención e hiperactividad debe estar presente tanto en el hogar como en la escuela, o bien en la escuela y en otras circunstancias donde los niños son observados, como en una clínica.

(La evidencia de la generalización en distintas situaciones requiere corrientemente información de más de una fuente: los relatos de la conducta en clase por parte de los padres, son probablemente insuficientes.)

G6. Los síntomas de los grupos G1, G2 y G3 causan un deterioro o trastorno clínicamente significativo social, académico u ocupacional.

G7. El trastorno no cumple los criterios para trastorno generalizado del desarrollo, episodio maníaco, episodio depresivo o trastorno de ansiedad.

Comentarios

Muchos autores también reconocen condiciones que están por debajo del umbral para el trastorno hiperactivo. Los niños que cumplen algunos criterios, pero no muestran anomalías de hiperactividad-impulsividad, puede decirse que muestran un déficit de atención; a la inversa, los niños que no cumplen los criterios del grupo “desatención”, pero que cumplen otros criterios, puede decirse que muestran un trastorno de actividad. Del mismo modo, los niños que cumplen los criterios para una única situación (p. ej., sólo en casa o sólo en la escuela) pueden decirse que muestran un trastorno específico de la casa o la escuela. Estas condiciones no están incluidas todavía en la clasificación principal a causa de una insuficiente validación empírica predictiva, y también porque muchos niños con estos trastornos subumbrales muestran otros síndromes (tales como el trastorno negativista desafiante) y deben ser clasificados en la categoría apropiada.

Trastorno de la actividad y la atención

Los criterios generales para el trastorno hiperactivo se han de cumplir, pero no aquellos para trastorno de conducta.

Trastorno de conducta hiperkinética

Los criterios generales para el trastorno hiperkinético y para el trastorno de conducta deben cumplirse.

1.3.2. La historia del concepto y la nomenclatura

La génesis del concepto se remonta a principios de siglo XX. El pediatra británico George Still (1902) publicó una serie de artículos en que describía a niños aquejados de lo que él denominó un “déficit volicional” o un “deficiente control moral” sobre su comportamiento. La conducta de estos niños incluía el “apasionamiento” (“passionateness”), la agresividad, la “inmoralidad sexual”, la desatención, la impulsividad y la “hiperreactividad”. Muchos de estos pacientes se subsumirían actualmente en el trastorno de conducta y el trastorno negativista desafiante. Un gran número tenía retraso mental o antecedentes neurológicos. Sin embargo, existía un subgrupo con CI normal y sin antecedentes patológicos relevantes que presentaban también un “deficiente control moral”. Además Still observó que muchos presentaban un “incapacidad anormal para la atención sostenida”. Este subgrupo se solaparía con el concepto moderno de TDAH. Still primó en la patogénesis los factores hereditario y orgánico frente al factor ambiental.

Un hito en la historia del concepto lo constituyó la pandemia de encefalitis acaecida entre 1917 y 1918. En algunos de los supervivientes, se describió un síndrome postencefalítico en que destacaba la hiperquinesia y que incluía todos los síntomas cardinales del TDAH.

Después de la pandemia de encefalitis, Kahn y Cohen (Kahn, 1934) propusieron un síndrome que denominaron “organic driveness”, basado parcialmente en las observaciones realizadas en los niños supervivientes. Conjeturaron que una lesión del tronco del encéfalo sería el sustrato anatómo-patológico de la hiperactividad que manifestaban. En su etiología, apuntaron, además de la encefalitis letárgica, el traumatismo en el parto y los factores hereditarios.

Bradley publicó en 1937 (Bradley, 1937) un estudio en donde refería los efectos benéficos de una anfetamina, la bencedrina, sobre niños que presentaban una miscelánea de “trastornos de conducta” que incluían también aquellos que en la actualidad serían diagnosticados de TDAH/TH. El descubrimiento es un paradigma de serendipidad en la investigación científica, pues la intención original de Bradley era disminuir la intensidad de las cefaleas subsiguientes a la punción lumbar practicada como complemento de la exploración física en sus pacientes.

Posteriormente, Strauss (1947) propuso la división de los pacientes con retraso mental en dos grupos: endógeno (familiar) y exógeno (asociado imprecisamente a una hipotética lesión cerebral). En el grupo exógeno definió la presencia de una “conducta orgánica”, término que agrupaba numerosos síntomas del TDAH. Un subgrupo de los pacientes con retraso mental exógeno no presentaba otra evidencia de lesión cerebral que sutiles signos neurológicos y un trastorno de conducta. Las denominaciones “síndrome de Strauss” y “síndrome hiperkinético” se emplearon indistintamente para referirse a él. Unos años después, aparecería en la literatura científica el término “daño cerebral mínimo” y, posteriormente, el de “disfunción cerebral mínima”.

En las décadas de los 50 y 60 del pasado siglo, un grupo de trastornos infantiles con rasgos de hiperactividad e impulsividad, fueron recogidos bajo el concepto de “trastorno del impulso hiperkinético” y atribuidos a un

deficiente “filtrado” de los estímulos por el tálamo. Posteriormente aparecería el término “síndrome del niño hiperactivo”.

En el DSM-II⁴¹ (1968), se bautizó como “reacción hiperkinética de la infancia”. Unos años después, el DSM-III⁴² (1980) utilizaba el término “trastorno por déficit de atención”, para enfatizar la disfunción cognitiva que subyacía en la semiología psiquiátrica y distinguía subgrupos con y sin hiperactividad. En 1987, el DSM-III-R⁴³ cambió el nombre del trastorno y pasó a nombrarlo “trastorno por déficit de atención con hiperactividad” e incluyó los signos de hiperactividad, impulsividad y desatención en una única categoría. Ha sido en el DSM-IV⁴⁴ que nuevamente se han subdividido los síntomas del TDAH en las categorías de desatención e hiperactividad-impulsividad y creado tres subtipos. El DSM-IV-TR no ha modificado el diagnóstico del TDAH⁴⁵.

1.3.3. Epidemiología

Se considera al TDAH un trastorno con una prevalencia alta en la población de niños y adolescentes. Spencer (2002) la sitúa entre el 3 y el 9%. Sin embargo, Biederman (2005a), en una reciente revisión, eleva la prevalencia, que estaría dentro de una horquilla comprendida entre el 8 y el 12%. No existe acuerdo sobre si la prevalencia del TDAH diagnosticada de acuerdo con el DSM-IV (o el DSM-IV-TR) es coincidente con la prevalencia de acuerdo con el DSM-III-R. Wolraich (1996) sostiene que la prevalencia será superior para el TDAH diagnosticado de acuerdo con el DSM-IV que para el diagnosticado de acuerdo con el DSM-III-R. Lahey (1994) afirma que, en la identificación del TDAH, el DSM-IV es muy

⁴¹ Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2ª ed. (American Psychiatric Association, 1968)

⁴² Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3ª ed. (American Psychiatric Association, 1980)

⁴³ Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3ª ed., revisada. (American Psychiatric Association, 1987)

⁴⁴ Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4ª ed. (American Psychiatric Association, 1994).

⁴⁵ Para una exposición más detallada de la historia del concepto TDAH/HD, remítanse a Barkley (1997).

similar al DSM-III-R. En cambio, parece haber acuerdo en que la prevalencia del TDAH (DSM-IV o DSM-IV-TR) es superior a la del TH (ICD-10), que no sobrepasaría el 1-2% (Swanson, 1998b). En ocasiones, como señala Biederman, se han interpretado erróneamente las distintas prevalencias del TDAH/TH según el DSM-IV (DSM-IV-TR) y el ICD-10 como reflejo de una superior prevalencia en los EUA que en Europa. Una reciente revisión de 50 estudios epidemiológicos (Biederman) muestra una distribución geográfica homogénea cuando se estandariza el diagnóstico de acuerdo con el DSM.

A pesar de un escepticismo inicial, se considera que el TDAH existe también en los adultos. La prevalencia del TDAH, sin embargo, desciende con la edad, de tal modo que el TDAH adulto tiene una prevalencia inferior, alrededor del 4% (Biederman, 2005b). Entre los 30-40 años los sujetos diagnosticados en la infancia no cumplen ya los criterios de TDAH, pero aproximadamente la mitad presenta sintomatología suficiente para el diagnóstico de TDAH en remisión parcial (Biederman, 2005a). Barkley (1997) ha sugerido que puesto que el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo como la dislexia, sería deseable aplicar criterios referenciados con el grupo de edad del individuo. Si tales criterios fueran aplicados el 66% de los niños con TDAH lo padecería aún a los 21 años, frente al 58% de acuerdo con los criterios del DSM-IV (Barkley, 2002, citado en Spencer, 2002).

Existe una clara predominancia masculina en el TDAH de aproximadamente 2-3/1 (McCracken, 2000; Schachar, 2000).

Diversos estudios epidemiológicos han asociado asimismo una mayor prevalencia de TDAH con un bajo estatus socioeconómico (Biederman, 2005a).

1.3.4. Neuropsicología

Desde el DSM-III, la investigación en neuropsicología del TDAH otorgó preeminencia a la disfunción cognitiva (desatención) sobre la disfunción motora (hiperactividad e impulsividad). Sin embargo, los déficit psicológicos subyacentes al TDAH han eludido hasta la actualidad una determinación precisa (Castellanos, 2002a). Además de los hallazgos incluidos en las 3 dimensiones sintomáticas cardinales, los déficit más replicados en la literatura se encuentran en: la coordinación motora y la secuenciación, la computación mental, la planificación y la anticipación, la fluidez verbal, la regulación del esfuerzo, la internalización del discurso autodirigido, la aplicación de estrategias de organización a diversas tareas, la adhesión a instrucciones restrictivas y la autorregulación de la actividad emocional (Barkley, 1997). Muchas, sino todas, de estas habilidades se han subsumido en el concepto de “funciones ejecutivas” en el dominio de la neuropsicología y se considera que sus loci neuroanatómicos son los lóbulos frontales, en concreto, las regiones prefrontales⁴⁶ (Barkley).

Las principales teorías neuropsicológicas del TDAH se agrupan fundamentalmente en: (1) aquellas que postulan una disfunción cognitiva, que involucraría crucialmente un déficit en las funciones ejecutivas, y (2) aquellas que postulan una disfunción motivacional (Sonuga-Barke, 2005). El paradigma neuropsicológico dominante lo constituyen aquellas que postulan la disfunción cognitiva. Las más destacadas entre éstas han sido

⁴⁶ El parecido entre las disfunciones de las regiones prefrontales y la sintomatología del TDAH ha impulsado a numerosos investigadores desde la década de los treinta del pasado siglo (Levin, 1938, citado en Aman, 1998) a examinar el papel de lóbulo frontal en este trastorno. La experimentación animal (fundamentalmente en primates) y la investigación en humanos ha permitido aquilatar su estatus ontogenético y filogenético, al tiempo que se producía un paulatino esclarecimiento de su funcionalismo. Entre las funciones nucleares de de las regiones prefrontales se hallan: (1) la memoria de trabajo y los procesos atencionales relacionados; (2) la inhibición de la distracción, de la perseveración y de la gratificación inmediata; (3) la búsqueda de la novedad y de contextos susceptibles de elección conductual; (4) la asociación de la emoción a la conducta y experiencia; y (5) la percepción de la significación contextual (Mesulam, 2002). Como afirma Mesulam, la afectación de las regiones prefrontales supone el resurgimiento de un hipotético modo de comportamiento “por defecto” (“default mode”) que implica una estrecha ligazón del estímulo con la respuesta.

formuladas por Barkley (1997), Sergeant (2000, 2003, 2005), Swanson (1998c), Denckla (1996) y Pennington (1996). Todas ellas recogen el papel fundamental las denominadas funciones ejecutivas y del córtex prefrontal en el trastorno e involucran los circuitos fronto-subcorticales descritos por Alexander (1986).

Barkley (1997) trabaja sobre las aportaciones previas de Bronowsky (1977, citado en Barkley, 1997) -teoría de la singularidad del lenguaje humano-, Fuster (1980, 1989, 1995, citado en Barkley, 1997) -teoría las funciones del lóbulo prefrontal-, Goldman-Rakic (1995a, 1995b, citado en Barkley 1997) -teoría de la memoria de trabajo en los primates- y Damasio (1994, 1995, citado en Barkley 1997) -teoría de los marcadores somáticos- para construir lo que denomina un modelo híbrido de las funciones ejecutivas, que extiende al TDAH. Define las funciones ejecutivas como aquellas “acciones autodirigidas del individuo que son usadas para la autorregulación” y considera 4: la memoria de trabajo, la internalización del discurso (o memoria de trabajo verbal), el sistema de valoración de la motivación y la reconstitución (concepto tomado de Bronowsky y que hace referencia a la capacidad analítico-sintética que permite desmembrar conductas pasadas en sus elementos constituyentes y reorganizarlos en nuevas conductas). En el modelo de Barkley todas las funciones ejecutivas descritas dependen críticamente de un sistema de inhibición conductual que permite inhibir las conductas automáticas, dirigidas a maximizar las consecuencias positivas inmediatas para el sujeto, y las conductas ineficaces, así como contrarrestar las fuentes de interferencia. Es precisamente un déficit en el sistema de inhibición el déficit nuclear presente en el TDAH, según Barkley, que secundariamente originaría un déficit en las funciones ejecutivas.

Sergeant (2000, 2003, 2005) desarrolla un modelo energético-cognitivo del TDAH a partir de un modelo de procesamiento de información elaborado

por Sanders (1983). La eficiencia en el procesamiento de información en el modelo energético-cognitivo depende tanto de factores computacionales (procesos) como de factores de estado (tales como el esfuerzo, la alerta y la activación). En este modelo el TDAH es estudiado a tres niveles. En un primer nivel destacan procesos cognitivos básicos. Estos son la codificación de los estímulos, la búsqueda, la decisión y la organización motora. Estos procesos están ligados a variables experimentales dependientes de la tarea. En un segundo nivel se hallan los factores de estado o energéticos, que son el esfuerzo (la energía necesaria para los requerimientos de una tarea), la alerta o “arousal” (la respuesta física ligada temporalmente al procesamiento del estímulo) y la activación (los cambios tónicos dependientes de la actividad fisiológica). El tercer nivel esta constituido por un “mecanismo” asociado con la planificación, monitorización, detección y corrección de errores que se identifica con las funciones ejecutivas. En el TDAH según el modelo energético cognitivo habría un déficit en la organización motora, en la activación y el esfuerzo y en las funciones ejecutivas (incluiría la inhibición de respuesta y la detección y corrección de errores).

Swanson (1998c) trabaja sobre el modelo de redes atencionales de Posner y Raichle (sección 2.3) y localiza los déficit fundamentales del TDAH en las redes de vigilancia y control ejecutivo.

Los modelos de Denckla (1996) y Pennington (1996) son construcciones teóricas para explicar las funciones ejecutivas (cuya definición es en ambos más estricta), que secundariamente permiten explicar los déficit neuropsicológicos de una constelación de trastornos, dentro de los cuales se halla el TDAH. Según Pennington las funciones ejecutivas ampliamente definidas caracterizan diferentes trastornos de la infancia y tienen, por tanto, escasa especificidad. Pennington emplea un modelo computacional que enfatiza la memoria de trabajo como la construcción teórica

fundamental para dilucidar e integrar las funciones ejecutivas y explicar el funcionalismo de las regiones prefrontales. En el modelo de Pennigton, la memoria de trabajo es una facultad computacional que involucra la selección de conducta “que opera en procesos dinámicos de satisfacción constreñida los cuales necesariamente dependen del contexto y son transitorios”. Denkla adopta una aproximación neurológica que restringe las funciones ejecutivas a los procesos más “fríamente” cognitivos de los circuitos fronto-subcorticales, frente a los emocionales y motivacionales más asociados a las regiones prefrontales orbitales y mesiales.

Las teorías de la disfunción motivacional postulan la existencia de procesos subóptimos de gratificación en el TDAH, como el modelo de Sagvolden (1998, citado en Sonuga-Barke, 2005), que enfatiza el más abrupto gradiente de demora en la gratificación existente en este trastorno, que explicaría el papel menor que tiene la gratificación futura en la conducta presente. Una doble disociación existiría entre el déficit de la inhibición y la disfunción de la gratificación, que sugiere que las diferencias entre ambos conceptos son reales y no meramente terminológicas. La neurobiología subyacente involucraría también los circuitos fronto-subcorticales de Alexander, aunque aquí el núcleo estriado ventral (núcleo accumbens) tendría un papel prominente. La teoría de Sagvolden explicaría convincentemente la impulsividad, pero deficientemente la desatención y la hiperactividad (Sonuga-Barke, 2005)

Una teoría de la disfunción motivacional más compleja ha sido presentada por Sonuga-Barke (1991, citado en Sonuga-Barke, 2005), denominada teoría de la aversión a la demora (“delay aversión”), para explicar más adecuadamente la desatención y la hiperactividad del TDAH. De acuerdo con ella, la aversión a la demora es el resultado emocional negativo que un niño impulsivo acaba desarrollando al enfrentarse a ambientes ricos en gratificaciones demoradas. Cuando la impulsividad no es contextualmente

apropiada para evitar la demora en la gratificación, el niño atiende a aspectos más interesantes del entorno (explicaría la desatención) o se comporta para trasformarlo en un entorno interesante (explicaría hiperactividad).

Recientemente, distintos autores (Sonuga-Barke, 2005; Nigg, 2005a, 2005b; Pennigton, 2005) han postulado la necesidad de recurrir a teorías más complejas (teorías de 2 vías o de múltiples vías) que den cuenta de los distintos déficit neuropsicológicos nucleares del TDAH y que escapen de aproximaciones reduccionistas. Nigg ha abogado por la creación de subtipos neuropsicológicos que complementen la actual aproximación “fenomenológica” al TDAH, resultado de la aplicación “simple” de los criterios diagnósticos del DSM-IV (DSM-IV-TR), y propone la consideración del subtipo de TDAH-C con disfunción ejecutiva.

1.3.5. Neuroquímica

Desde la década de los 70 del pasado siglo, las principales teorías neuroquímicas del TDAH han implicado las catecolaminas. Pliszka (1996) se basa en el modelo de las redes atencionales de Posner y Raichle (sección 2.3) para reelaborar la hipótesis catecolaminérgica del TDAH. Existiría una disfunción de norepinefrina en el sistema atencional posterior y una disfunción de dopamina en el sistema atencional anterior.

Castellanos (1997) propone un déficit de dopamina del sistema mesocortical (que se extiende desde el área tegmental anterior a las regiones prefrontales), que explicaría los déficit cognitivos (en las funciones ejecutivas); y una hiperactividad dopaminérgica, del sistema nigro-estriado, que explicaría la hiperactividad motora.

Arnsten (2005), en una reciente revisión, enfatiza el papel de las regiones prefrontales en las funciones ejecutivas y en la sintomatología cardinal del TDAH, señala la presencia e importancia de los receptores noradrenérgicos

y dopaminérgicos en las mismas y concluye que (1) niveles moderados de noradrenalina actuando en los receptores post-sinápticos alfa-2A favorecen el funcionalismo prefrontal, en tanto que niveles altos de noradrenalina actuando en los receptores post-sinápticos alfa-1 (de baja afinidad) lo perturban; y (2) niveles moderados de dopamina actuando en los receptores post-sinápticos D1 favorecerían el funcionalismo prefrontal, en tanto que niveles bajos y altos, actuando sobre los mismos receptores D1, lo comprometen.

Solanto (2002) ha conjeturado que una hiperactividad dopaminérgica estriatal es responsable de la hiperactividad, y probablemente de la impulsividad, en el TDAH, en tanto que unos “niveles adecuados” de dopamina en el córtex prefrontal serían necesarios para una normalidad de las funciones cognitivas.

Como señala Solanto (2002), la neuroquímica del TDAH esta aún en su infancia. Si bien está claro que los circuitos fronto-subcorticales poseen abundantes receptores catecolaminérgicos (noradrenérgicos y dopaminérgicos) y que los fármacos eficaces en el TDAH ejercen su acción sobre ambos neurotransmisores, la hipótesis catecolaminérgica del TDAH es aún imprecisa en sus detalles.

1.3.6. Etiología

1.3.6.1. Factores de riesgo neurobiológico y psicosocial

Entre los factores de riesgo, son principalmente aquellos que actúan durante el período fetal y la primera infancia los más importantes.

Diversos estudios indican que complicaciones durante el embarazo y el parto aumentan el riesgo de TDAH. Específicamente, se han señalado la toxemia o eclampsia, la pobre salud y la edad maternas, la posmadurez, la larga duración del parto, el estrés fetal, la prematuridad y el bajo peso. Las complicaciones asociadas al TDAH conllevan generalmente la hipoxia y

tienden a ser noxas crónicas antes que agudas, como la toxemia, e implican regiones encefálicas de alto metabolismo y especialmente sensibles a la isquemia, como los ganglios basales (Bierderman, 2005a).

Asimismo se ha identificado la exposición fetal a tóxicos como el alcohol o el tabaco como factores de riesgo para el TDAH.

La intoxicación por zinc o plomo ha sido también involucrada en el desarrollo de TDAH. El TDAH ocurre en el 25% de los casos después de un traumatismo cráneo-encefálico (Schachar, 2000).

Biederman reelabora el trabajo de Rutt (Rutt, 1974, citado en Bierderman, 2005b) sobre la asociación de la psicopatología infantil con la agregación de factores de riesgo del ambiente familiar y concluye que factores como el conflicto familiar crónico, la escasa cohesión familiar y la presencia de psicopatología en los progenitores (sobre todo, en la madre) son más frecuentes en las familias de los niños con TDAH que en los controles (Biederman, 1995, citado en Bierderman, 2005b).

El status socio-económico de los padres, la edad de la madre al nacimiento y el CI de los progenitores contribuyen escasamente al desarrollo del TDAH (Spencer, 2002).

1.3.6.2. Factores genéticos

Estudios en familiares y en gemelos, así como estudios moleculares, ofrecen una clara evidencia del factor genético en el TDAH.

Los estudios familiares, tanto en muestras extraídas de la comunidad como en muestras clínicas, evidencian que los familiares de un paciente con TDAH tienen un riesgo aumentado de TDAH. Los estudios en gemelos muestran una alta concordancia para los gemelos unicigóticos (79%) frente a los gemelos dicigóticos (32%) (Schachar, 2000). La heredabilidad media del TDAH según la evidencia aportada por estudios en gemelos

unicigóticos y dicigóticos es de 0.75 (Spencer, 2002). También los estudios de adopción muestran la importancia del factor genético: los padres biológicos de pacientes con TDAH presentan con mayor frecuencia el trastorno que los padres adoptivos. Asimismo, los hermanos de niños con TDAH tienen un riesgo aumentado entre 2 y 3 veces de padecer TDAH respecto de los hermanos de los controles sanos (Schachar, 2000).

En los estudios de genética molecular⁴⁷ sobre genes candidatos por su relevancia neurobiológica, diversos genes han sido implicados en el TDAH. El gen candidato cuya asociación ha sido más ampliamente confirmada es el DRD4*7, el alelo 7 del receptor 4 de la dopamina (Spencer, 2002). Este gen defectivo se halla en el 30% de la población general y en el 50-60% de la población con TDAH. El DRD4*7 se ha relaciona con una deficiencia en la transmisión de la señal dopaminérgica al segundo mensajero. Lanau ha mostrado que la epinefrina y la norepinefrina son también agonistas del receptor D4 (1997, citado en Spencer, 2002).

En un estudio de asociación familiar, un alelo del gen del transportador de la dopamina (DAT), SLC6A3, en concreto el alelo 10 de un polimorfismo repetido en tándem (alelo 480-bp), ha sido asociado por Cook (1995, citado en Faraone, 1998) con el TDAH. Otros estudios han replicado este resultado, aunque no está definitivamente establecida su asociación. En opinión de Faraone (2005), cuando los diversos estudios de genética molecular de asociación familiar son considerados conjuntamente, la OD (“odds ratio”) es pequeña, pero significativa.

Además de los genes del DRD4 y del SLC6A3, hay otros 6 genes en que al menos la misma variante ha sido analizada en 3 ó más estudios caso-

⁴⁷ Los estudios de genética molecular pueden ser estudios de ligamiento con un rastreo global de todo el genoma o estudios de genes candidatos por su relevancia neurobiológica. Los estudios de genes candidatos tienen un diseño caso-control (determinación de los alelos más frecuentes en los casos) o un diseño familiar (“family-based”)(determinación de los alelos transmitidos a la progenie afectada).

control o familiares. En 5 de estos 6 genes se muestra también una significativa evidencia de asociación con el TDAH de acuerdo con la OD conjunta. Estos son los genes correspondientes del receptor de la dopamina DRD5, de la enzima dopamina beta-hidroxilasa (DBH), del transportador de la serotonina (5HTT), del receptor de la serotonina HTR1B y de la SNAP-25 (Faraone, 2005).

Considerados conjuntamente, los estudios genéticos sugieren que existe una elevada heredabilidad, pero con una arquitectura genética compleja. La vulnerabilidad genética al TDAH está probablemente mediada por múltiples genes de efecto pequeño (Faraone, 2005).

1.3.7. Clínica y diagnóstico

El diagnóstico de TDAH se establece de acuerdo con los criterios del DSM-IV (Tabla 1.3.1).

Los síntomas cardinales del TDAH son la desatención, la hiperactividad y la impulsividad. Estos síntomas son fuertemente dependientes del contexto y no es infrecuente que exista una notable disparidad entre los evaluadores (padres, madres, profesores).

Los niños afectados de TDAH tienen gran dificultad en permanecer sentados en aquellas circunstancias sociales en que se requiere. Son incapaces de prestar una atención adecuada en la escuela. Asimismo son incapaces de retener una respuesta hasta que llegue el momento pertinente de emitirla y difícilmente consiguen interrumpir una conducta inapropiada una vez iniciada.

El diagnóstico del TDAH es fundamentalmente clínico y ha de incluir una entrevista con los padres, la valoración clínica del niño y un informe sobre la conducta del niño en la escuela realizado por su profesor o, preferentemente, una entrevista con éste. Las entrevistas semi-estructuradas con padres y profesores son preferibles a los cuestionarios puesto que

habitualmente procuran una mayor información sobre las conductas del niño en distintas circunstancias (Schachar, 2000). La valoración clínica del niño es importante porque puede revelar comorbilidad asociada. Sin embargo, el clínico puede ser incapaz de observar de primera mano los síntomas, dado la habilidad de los niños con TDAH de suprimir las manifestaciones del trastorno en situaciones nuevas y altamente estructuradas como la del examen clínico.

Existen numerosas pruebas para medir la presencia y la intensidad de los síntomas del TDAH; una de las más ampliamente aplicadas es la prueba de Conners para padres (Conners, 1998a) y profesores (Conners, 1998b). Las escalas son doblemente útiles: por una parte, pueden emplearse como método de “screening”; por otra, proveen medidas de la severidad de la enfermedad que ayuda a la monitorización del tratamiento o a la comparación entre distintas muestras.

No existen hasta la actualidad pruebas de laboratorio útiles para el diagnóstico ni para el diagnóstico diferencial.

1.3.8. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con los trastornos de conducta. La existencia de síntomas de desatención, impulsividad e hiperactividad en distintos ambientes u observadores apoya el diagnóstico de TDAH.

Cuando la sintomatología se circunscribe al ámbito escolar, ha de tenerse en cuenta a los trastornos del aprendizaje.

El TDAH puede distinguirse de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad por su inicio temprano y la cronicidad.

1.3.9. Comorbilidad

Tanto en las muestras clínicas como en las epidemiológicas el TDAH muestra una elevada comorbilidad. Existe un amplio debate sobre si la comorbilidad es de naturaleza artefactual, esto es, está relacionada con los actuales criterios diagnósticos, o bien refleja la existencia de déficit compartidos con otros trastornos (McCracken, 2000).

Los trastornos más frecuentemente asociados al TDAH son el trastorno negativista desafiante y el trastorno de conducta (McCracken, 2000; Schachar, 2000; Biederman, 2005b). La incidencia de trastorno negativista desafiante en niños con TDAH está alrededor del 35%; cuando se considera la presencia de cualquiera de los dos, trastorno negativista desafiante o trastorno de conducta, la prevalencia se eleva al 50-60% (MacCracken). Otros trastorno frecuentemente asociados al TDAH son los trastornos de estado de ánimo (15-75%) y los trastornos de ansiedad (25%) (MacCracken,). También existe comorbilidad significativa con el trastorno bipolar prepuberal, los trastornos del lenguaje y del aprendizaje y con el síndrome de La Tourette.

La comorbilidad más frecuente en el TDAH adulto la constituyen los trastornos de ansiedad, cuya prevalencia es cercana al 50%. Son también notablemente prevalentes los trastornos del estado de ánimo, los trastornos antisociales y la dependencia del alcohol y otras sustancias (Bierderman, 2005b).

1.3.10. Curso y pronóstico

Los síntomas de hiperactividad tienden ha disminuir o desaparecer en la adolescencia, a diferencia de los síntomas de desatención e impulsividad, que son más duraderos. El TDAH se considera que persiste en la adolescencia entre el 60 y el 80%.

Los niños con diagnóstico de TDAH tienen, en relación a los niños de la población general, un riesgo 5 veces superior de toxicomanía (tabaquismo, alcoholismo y consumo de drogas ilegales), de conductas antisociales y de trastornos psiquiátricos como la depresión o la ansiedad.

El pronóstico es peor en aquellos niños con circunstancias psico-sociales adversas o en aquellos con padres que padecen también TDAH u otros trastornos psiquiátricos.

1.3.11. Tratamiento

El metilfenidato y, en menor medida, la dextroanfetamina, son los dos fármacos más ampliamente utilizados. Los antidepresivos tricíclicos y los agonistas adrenérgicos alfa-2 como la guanfacina y la clonidina y el bupropion se consideran fármacos de segunda línea.

El metilfenidato y la dextroanfetamina son aminas simpaticomiméticas que aumentan el efecto de los agonistas de la dopamina y la norepinefrina por tres mecanismos: mediante la inhibición de su recaptación, por el aumento de su liberación a la hendidura sináptica y por la inhibición de la actividad catabólica de la monoamino-oxidasa. Los antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptación de norepinefrina, pero no tienen efecto alguno sobre el sistema dopaminérgico (esto explicaría que mejoren fundamentalmente los síntomas de hiperactividad) (Schachar, 2000).

Los estimulantes (metilfenidato, dextroanfetamina) tienen efectos importantes en las tres categorías de los síntomas del TDAH: inatención, impulsividad e hiperactividad. Sin embargo, la respuesta a los estimulantes no elimina completamente la sintomatología y persisten significativos síntomas residuales. El perfil de efectos secundarios de los estimulantes es muy seguro.

Recientemente, la aparición de estimulantes de larga acción (con un perfil terapéutico y unos efectos secundarios similares a los estimulantes

convencionales) y de la atomoxetina ha ampliado las opciones en la farmacoterapia del TDAH.

Otras terapias no farmacológicas han sido ensayadas en el TDAH. De entre todas ellas, las terapias conductistas son las que se han manifestado como más eficaces, pero lejos de los resultados de la farmacoterapia con estimulantes. Algunos estudios ofrecen evidencia a favor de la existencia de efectos beneficiosos adicionales cuando se combina el tratamiento con estimulantes y las terapias conductuales (Biederman, 2005a; McCracken, 2000; Schachar, 2000).

1.3.12. Sumario y conclusión

El TDAH es un trastorno psiquiátrico de elevada prevalencia en la infancia cuyos signos cardinales son la desatención, la hiperactividad y la impulsividad. La heterogeneidad del trastorno ha llevado a diversos autores a proponer un fenotipo refinado, que estaría representada por la cohorte sintomática común al TDAH (DSM-IV-TR) y al HD (ICD-10). En la etiología del TDAH participan tanto factores ambientales como genéticos. El paradigma neuropsicológico dominante en el TDAH lo constituyen las teorías que postulan una disfunción cognitiva. Las principales teorías neuropsicológicas propuestas por Barkley, Swanson, Sergeant, Pennigton y Denckla involucran las funciones ejecutivas y tienen como loci neuroanatómicos las regiones prefrontales de los lóbulos frontales y los ganglios basales. El TDAH presenta un alta heredabilidad. Distintos genes han sido asociados con el trastorno. La vulnerabilidad genética al TDAH está probablemente mediada por múltiples genes de efecto pequeño. Se han identificado, también, factores ambientales. El TDAH presenta una alta comorbilidad. El principal tratamiento es el farmacológico, en particular, los estimulantes.

1.4. La resonancia magnética estructural (RMe) en el TDAH: revisión.

A continuación, comentamos los resultados de una revisión de los estudios científicos en que se ha empleado la RM estructural para examinar las bases neuroanatómicas del TDAH. Esta revisión se fundamenta en una búsqueda realizada en la base de datos informatizada “Medline” de artículos científicos aparecidos entre los años 1990 y 2005, ambos inclusive, en los que se examina la neuroanatomía del TDAH por RM estructural. El buscador utilizado fue Infotrieve Online (<http://www4.infotrieve.com/newmedline/search.asp>). Los términos de búsqueda empleados fueron pretendidamente amplios para no omitir ningún artículo relevante. La búsqueda realizada fue: ((MRI[Title/Abstract Word] OR magnetic resonance imaging[Title/Abstract Word]) AND (TDAH[Title/Abstract Word] OR attention deficit hyperactivity disorder[Title/Abstract Word])) OR ((MRI[Mesh term] OR magnetic resonance imaging[Mesh term]) AND (TDAH[Mesh term] OR attention deficit hyperactivity disorder[Mesh term])). Se obtuvieron 228 artículos, de los cuales 47 resultaban pertinentes con el objetivo de la presente revisión. Se incluyeron solamente aquellos artículos originales con muestras de TDAH cuyo tamaño es igual o superior a 5 individuos. Se examinaron las referencias bibliográficas de los artículos mencionados (y de los demás que se incluyen en la bibliografía) para incorporar eventuales artículos relevantes que hubieran sido omitidos. Como resultado, incorporamos a la revisión 2 artículos igualmente pertinentes (Aylward, 1996b; Jucaite, 2005), que no estaban incluidos en el referido listado inicial. Con éstos, el total de artículos examinados fue de 49.

Entre los 49 estudios que revisamos, en 42 se realiza un análisis morfométrico. Los 7 estudios restantes son una miscelánea, en donde generalmente se realiza un examen radiológico estándar de las RMs estructurales de pacientes con el diagnóstico de TDAH.

1.4.1. Análisis morfométricos por RMe en el TDAH

Los estudios revisados que practican un análisis morfométrico realizan mayoritariamente volumetrías (esto es, determinaciones del volumen) de las regiones de interés (ROI) examinadas, aunque en algunos estudios se determinan las áreas o algunas longitudes específicas de secciones seleccionadas de las ROI. En ciertos estudios, se examinan exclusiva o complementariamente los patrones de simetría de las formaciones anatómicas bilaterales del encéfalo. De los 42 artículos que realizan análisis morfométricos, 41 tienen un diseño caso-control.

Hemos seguido para la revisión de estos estudios morfométricos las siguientes normas: (1) se mencionan los resultados tanto positivos como negativos; (2) sólo se mencionan los resultados estadísticamente significativos (habitualmente, con un nivel de significación p inferior a 0,05), excepto cuando se especifique de otro modo; (3) señalamos las alteraciones volumétricas en el grupo TDAH que resultan de la comparación de las variables volumétricas estudiadas respecto de las del grupo control, por procedimientos estadísticos (generalmente tras un análisis de la varianza), excepto cuando se indica convenientemente que reseñamos otra suerte de comparación; (4) se considera que existe un patrón de simetría cuando los volúmenes (en algunos estudios, las áreas o las longitudes) derecho e izquierdo de la formación anatómica estudiada en un mismo grupo son iguales, de asimetría de predominio derecho cuando el volumen derecho es mayor que el izquierdo y de asimetría de predominio izquierdo cuando el volumen izquierdo es mayor que el derecho; (5) sólo

mencionamos, sino lo especificamos de otro modo, los patrones de simetría-asimetría que resultan (a) de un análisis estadístico de las medias de las variables volumétricas (generalmente, con una prueba t de Student-Fisher, un análisis de la varianza o un análisis de la covarianza con el volumen cerebral total como covariable con eventuales contrastes post hoc) o (b) del cálculo de la proporción predominante tras convertir la simetría en una variable categórica (habitualmente, volumen izquierdo mayor que el derecho, volumen derecho mayor que el izquierdo e igualdad de ambos volúmenes) y subsiguiente comparación entre grupos por procedimientos estadísticos, generalmente, con el empleo de la prueba de ji cuadrado (χ^2); (6) sólo mencionamos, sino lo especificamos de otro modo, los resultados de los índices de asimetría que resultan de la aplicación de un índice de asimetría (no necesariamente el mismo en los distintos autores) y análisis estadístico ulterior; y (7), por tanto, no mencionamos aquellos patrones de simetría-asimetría que resultarían de la comparación simple de las medias o proporciones ni mencionamos los resultados de la aplicación de índices de asimetría sin análisis estadísticos ulteriores que aseguren genéricamente un nivel de significación p inferior a 0,05.

Los estudios revisados han explorado distintas regiones encefálicas con objetivos dispares. Los exámenes se han realizado para contrastar diversas hipótesis sobre las bases neuroanatómicas del TDAH o bien han sido exploratorios. En los estudios con procedimientos de morfometría computerizada usualmente el análisis se extiende a todo el encéfalo.

1.4.1.1. Anomalías anatómicas fronto-caudadas en el TDAH

Los estudios publicados sobre los hallazgos por RM estructural en TDAH se han centrado en los lóbulos frontales y los núcleos caudados, los loci neuroanatómicos de las principales teorías neuropsicológicas del TDAH (epígrafe 1.3.4).

31 de los 42 estudios recogidos de la literatura científica examinan los lóbulos frontales (o regiones integrantes de los mismos, generalmente, las regiones prefrontales) y/o los núcleos caudados (o regiones integrantes de los mismos).

En 6 de estos 31 estudios no se reportan o se reportan incompletamente los resultados de los análisis morfométricos, pues su objetivo es otro que el análisis morfométrico per se: Semrud-Clikeman (1996), Casey (1997), Castellanos (1998), Peterson (2000), Bobb (2005) y Jucaite (2005). En Semrud-Clikeman (1996) se emplean las variables morfométricas de un estudio previo de Hynd (1990) para predecir la pertenencia a 3 grupos distintos integrados por individuos con TDAH tipo combinado, pacientes disléxicos y sujetos sanos. Se diseñó una función de discriminación con 6 variables morfométricas que predecía el 61,4% de la varianza inter-grupos con una exactitud conjunta del 60%. En Casey (1997) se examina el comportamiento en 3 tareas de inhibición de respuesta y se correlaciona con los resultados de un análisis morfométrico de las regiones fronto-estriatales. En Castellanos (1998), se estudia la eventual asociación del polimorfismo en el gen DRD4 (gen que codifica el receptor dopaminérgico D4) con el fenotipo morfométrico del TDAH establecido en estudios anteriores (Castellanos, 1994, 1996a) y con los resultados de pruebas psicométricas. La muestra de casos está integrada por sujetos con TDAH severo. No se aprecia asociación entre el alelo DRD4*7R y el TDAH. Tampoco se observan diferencias significativas en el fenotipo morfométrico ni en los resultados psicométricos en los sujetos con TDAH severo según presenten o no el alelo DRD4*7R. En Peterson, se estudia la eventual asociación entre el trastorno de tics, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el TDAH y la presencia de títulos de 2 tipos de anticuerpos anti-estreptocócicos. Se halla una asociación entre el TDAH y la presencia de títulos de estos anticuerpos, así como una relación entre los

títulos de anticuerpos anti-estreptocócicos y los resultados de las volumetrías de los ganglios basales en los grupos TDAH y TOC. En Bobb, se investiga la asociación entre el TDAH y 12 genes candidatos y se halla una asociación con el polimorfismo de los genes NET1 (del transportador de la noradrenalina) y del DRD1 (del receptor D1 de la dopamina). Un examen ulterior (ANCOVA⁴⁸) no revela ningún efecto del genotipo (para los SNPs⁴⁹ de los genes antedichos) ni del genotipo por el diagnóstico en 11 volumetrías encefálicas. Tampoco existe asociación entre el genotipo y los resultados de pruebas neuropsicológicas conductuales y cognitivas. Finalmente, en Jucaite (2005), se analiza la densidad de los receptores DAT y D2 en un estudio PET y su relación con las funciones cognitivas y la hiperactividad. Los BP (“binding potencial”)⁵⁰ de los 2 radioligandos para los receptores DAT y D2 en el núcleo estriado no difirieron entre los niños del grupo TDAH y los adultos del grupo control. En el mesencéfalo el BP para el DAT fue inferior en los niños con TDAH. El BP del núcleo caudado derecho para el receptor D2 se correlacionó positivamente con la hiperactividad motora.

De los 25 estudios restantes, en uno de ellos, Cutting (2002), se investiga la megalencefalia en la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), su composición tisular, la eventual modificación de su fenotipo morfométrico por la comorbilidad para el TDAH y su relación con los objetos brillantes no identificados (UBO)⁵¹ en las exploraciones de resonancia magnética estructural. El grupo TDAH presenta consecuentemente comorbilidad para la NF1. Dada la existencia de anomalías anatómicas severas en la neurofibromatosis, también evidenciadas en el estudio de Cutting, no

⁴⁸ ANCOVA es el acrónimo inglés de análisis de la covarianza.

⁴⁹ SNP es el acrónimo inglés de “single nucleotide polymorphism”.

⁵⁰ El BP mide la capacidad de unión de un radioligando a su receptor.

⁵¹ UBO es el acrónimo inglés de “unidentified bright object”. En ocasiones, se traduce por OBNI, el acrónimo español de objetos brillantes no identificados. Se refiere a las hiperintensidades en las secuencias de T2 de origen oscuro o multifactorial.

incluimos los resultados de estas volumetrías en el comentario subsiguiente.

De los 24 estudios que restan en los que se practican análisis morfométricos de las regiones fronto-caudadas, todos, a excepción de Schrimsher (2002), tienen un diseño caso-control.

Cabe señalar también que no todas las muestras de estos 24 estudios son independientes entre si. Las muestras de los grupos TDAH y control del estudio de Castellanos (1996a) son unas muestras ampliadas de Castellanos (1994). El grupo TDAH sin comorbilidad para el síndrome de Tourette y el grupo control del estudio de Castellanos (1996b) están integrados por sujetos provenientes de las muestras de Castellanos (1994, 1996a). Los grupos TDAH y control del estudio de Semrud-Clikeman (2000) son submuestras de los grupos correspondientes del estudio de Filipek (1997). Las muestras de Pueyo (2000) son las mismas que las de Mataró (1997).

Asimismo, la muestra TDAH de Sowell (2003) es una submuestra de Peterson (2000) y los grupos TDAH y control de Casey (1997) son submuestras del estudio de Castellanos (1996a). Sin embargo, los estudios de Casey y Peterson, que hemos reseñado brevemente, no los incluimos en el comentario que sigue por las razones anteriormente expuestas.

Los hallazgos en los pacientes diagnosticados de TDAH reportados en estos 24 estudios no son coincidentes.

Los lóbulos frontales o las regiones prefrontales son examinados por 17 estudios. Hynd (1990) encuentra una disminución de la amplitud anterior derecha (calculada en una sección axial interesando los planum temporale, es la longitud de la mitad derecha de la línea horizontal que pasa por la parte anterior de la rodilla del cuerpo calloso), pero no de la amplitud anterior izquierda. Castellanos (1996a), Filipek (1997) y Hill (2003) hallan una disminución del volumen de la región prefrontal derecha, en tanto que Semrud-Clikeman (2000) sólo encuentra una disminución de la sustancia

blanca de la región prefrontal derecha y Durston (2004) sólo encuentra una disminución de la sustancia gris de la region prefrontal derecha. La región prefrontal izquierda es normal en todos ellos (Castellanos, 1996a; Filipek, 1997; Hill, 2003; Semrud-Clikeman, 2000; Durston, 2004). El índice de asimetría es de predominio derecho y difiere del grupo control en Filipek. El índice de asimetría es de predominio izquierdo en Castellanos (1996a). Hay una tendencia a la asimetría volumétrica de predominio izquierdo ($p=0,052$) en Pueyo (2000). En Castellanos (2001) se reporta una disminución de la región prefrontal izquierda, que desaparece al realizar un análisis de la covarianza con el volumen cerebral total y la puntuación en la prueba de vocabulario del WISC-R⁵². El volumen prefrontal derecho es normal. Overmeyer (2001) halla solamente una disminución de la sustancia gris de la circunvolución frontal superior derecha y en distintas partes de la sustancia blanca, especialmente en la región prefrontal izquierda. El resto de los lóbulos frontales son normales. Kates (2002), que examina únicamente los lóbulos frontales, encuentra tan sólo una disminución de la región prefrontal izquierda. Mostofsky (2002) halla una disminución del volumen total bilateral de los lóbulos frontales así como de los volúmenes total y de las sustancias blanca y gris de ambas regiones prefrontales. Castellanos (2002b) halla también una disminución bilateral de las regiones frontales (así como anomalías volumétricas de otras regiones encefálicas), pero estas desaparecen tras un análisis de la covarianza de 2 vías con el volumen cerebral total como covariable. En otros estudios (Castellanos, 1996b, 2003), este mismo autor no halla diferencias en las regiones frontales. Hesslinger (2002), que únicamente estudia las regiones órbito-frontales, en adultos, encuentra una disminución del volumen de la región órbito-frontal izquierda. Sowell (2003) examina únicamente el córtex

⁵² WISC-R es el acrónimo inglés de “Wechsler Intelligence Scale for Children- Revised” (Wechsler, 1974).

(sustancia gris) y encuentra una disminución bilateral de la parte inferior de la región prefrontal dorsal. El resto de los lóbulos frontales son normales en Sowell. Carmona (2005) halla una disminución del volumen de la sustancia gris prefrontal dorso-lateral izquierda, orbito-frontal bilateral y de las regiones motora y premotora del lóbulo frontal izquierdo. El resto de los lóbulos frontales es normal en Carmona.

En lo concerniente a los núcleos caudados en el TDAH, que son examinadas por 17 estudios, los hallazgos tampoco son coincidentes. Castellanos (1994, 1996a, 2001) halla una disminución del volumen total del núcleo caudado derecho, con una simetría volumétrica (1994, 1996a), y sin disminución del volumen con la edad, tal como ocurre en el grupo control (Castellanos, 1996a, 2002). En el estudio de 2002 sólo se reporta el volumen bilateral total de los núcleos caudados, que presenta una disminución, aunque ésta desaparece tras un análisis de la covarianza con el volumen cerebral total como covariable. En el estudio de 2001, cuando realiza un examen de la covarianza con la puntuación de la prueba de vocabulario del WISC-R y el volumen cerebral total como covariables, Castellanos no halla disminución del volumen del núcleo caudado derecho, sino únicamente del núcleo caudado izquierdo, que también aparecía disminuido en el ANOVA (a diferencia de los otros estudios citados de Castellanos, las muestras de éste están integradas sólo por niñas). El volumen del núcleo caudado izquierdo es normal en los estudios de Castellanos de 1994 y 1996a. En el estudio de Castellanos (1996b), los volúmenes de los núcleos caudados derecho e izquierdo son normales. En un estudio de 2003, Castellanos halla una disminución del volumen total bilateral de los núcleos caudados (las muestras están integradas por nueve parejas de gemelos univitelinos discordantes para el diagnóstico de TDAH). Filipek (1997), en cambio, halla una disminución del volumen total y del volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo, con una

simetría volumétrica para el volumen total. El núcleo caudado derecho es normal en Filipek. En otros estudios se encuentra una disminución del área de la cabeza del núcleo caudado izquierdo (Hynd, 1993) o del volumen de la cabeza del mismo (Semrud-Clikeman, 2000), en tanto que el área (Hynd) o el volumen (Semrud-Clikeman) de la cabeza del núcleo caudado derecho es normal. Hynd encuentra además una asimetría de predominio derecho. Mataró halla un aumento del área del núcleo caudado derecho, sin asimetría volumétrica (Mataró, 1997). No encuentra anomalías en el área del núcleo caudado izquierdo. Aylward (1996b), Overmeyer (2001), Bussing (2002), Hill (2003) y Carmona (2005) hallan, en cambio, unos volúmenes bilaterales de los núcleos caudados normales. Hill halla también una asimetría de predominio derecho en el volumen total de los núcleos caudados, al igual que Pueyo (2000). Los núcleos caudados no son asimétricos en Aylward (1996b). Pineda (2002) no halla diferencias en los volúmenes de la cabeza de los núcleos caudados entre el grupo control y el grupo TDAH. Pineda encuentra además una asimetría de predominio izquierdo en ambos grupos.

Las volumetrías en los sujetos sanos que han integrado los grupos control de los estudios mencionados tampoco son coincidentes, aunque las discrepancias son menores. En lo concerniente a las regiones prefrontales en la población sana, Filipek (1997) y Castellanos (1996a) hallan un índice de asimetría de predominio derecho que difiere del grupo TDAH. Pueyo (2000) halla una tendencia a la asimetría predominio derecho.

En lo concerniente a los núcleos caudados, se encuentra una asimetría de predominio izquierdo del área (Hynd, 1993) o del volumen (Pineda, 2002) de la cabeza del núcleo caudado. Mataró (1997) no halla asimetría en las áreas de las cabezas de los núcleos caudados. Schrimsher (2002) halla una asimetría de predominio izquierdo en la población normal, pero el intervalo de confianza de esta variable no excluye un predominio

derecho⁵³. Aylward (1996b) no encuentra asimetría en el volumen total de los núcleos caudados. Pueyo (2000) encuentra una asimetría de predominio izquierdo en el volumen total de los núcleos caudados. En contraposición, Castellanos (1994, 1996a), que dispone de las muestras más cuantiosas, encuentra una asimetría de predominio derecho en el volumen total en los sujetos normales. Hill (2003) coincide con Castellanos. Filipek (1997) halla, en cambio, una asimetría de predominio izquierdo para el volumen total del núcleo caudado.

A nuestro juicio, las discrepancias halladas en esta revisión obedecen a distintos factores que a grandes rasgos podrían clasificarse como artefactuales e intrínsecos al TDAH. Los factores artefactuales involucrarían el muestreo y la metodología, en tanto que los factores intrínsecos al TDAH expresarían la inherente heterogeneidad neurobiológica del mismo.

Los factores artefactuales se comentan a continuación.

(1) La principal objeción aplicable a los estudios reseñados es que las muestras son pequeñas. Con la excepción de los estudios de Castellanos (1994, 1996a, 1996b, 2001, 2002b), Schrimsher (2002), Hill (2003), Sowell (2003), Durston (2004) y Carmona (2005), el resto emplean muestras de TDAH inferiores a 20 individuos, lo que hace que la potencia estadística de los mismos no sea la deseable. En efecto, la potencia de una prueba en estadística inferencial, que se define como la probabilidad de aceptar la hipótesis alternativa cuando ésta es cierta, se relaciona con la capacidad de detectar diferencias presentes en las poblaciones de origen. La potencia estadística depende críticamente del tamaño de la muestra para un riesgo

⁵³ Schrimsher afirma que una asimetría con núcleo caudado derecho mayor que el izquierdo se correlaciona con una conducta con desatención subclínica en un grupo de sujetos extraídos de la población general.

alfa determinado. Por todo ello, los hallazgos negativos de buena parte de los estudios, que emplean muestras pequeñas, deben tomarse con cautela.

(2) Por otra parte la niñez y la adolescencia, que son los grupos poblacionales de extracción de las muestras, son períodos en donde los cambios volumétricos encefálicos subsiguientes al desarrollo normal son muy importantes. Puede que lo sean especialmente en un trastorno del neurodesarrollo como el TDAH. La heterogeneidad en las edades de las muestras puede entonces suponer una fuente de variabilidad. La edad media (y la desviación estándar) de las muestras de los grupos TDAH va de 9,3+/-1,3 años en Pineda (2002) hasta 14,6+/-0,5 en Mataró (1997) y Pueyo (2000) en los estudios que incluyen niños. El único estudio que incluye adultos (Hesslinger, 2002) tiene un rango de edades que va de 19 a 40 años, con una edad media de 30,2 años. Incluso si no consideramos el estudio de Hesslinger, la heterogeneidad de las edades de los grupos TDAH es notable. Por tanto, este podría ser uno de los factores que contribuyera a explicar de las diferencias halladas en los grupos TDAH de estos estudios.

Las diferencias de edad entre los grupos TDAH y los respectivos grupos control deben ser minimizadas por las razones antedichas (ya que supondrían una fuente de variabilidad adicional no deseada entre los grupos). Existen diferencias entre las medias de edad de ambos grupos superiores a 2 años únicamente en los estudios de Filipek (1997) y Semrud-Clikeman (2000). Son iguales o inferiores a 2 años e iguales y superiores a 1 año en Hill (1990), Durston (2004) y Hesslinger (2002); en el resto de los estudios, son inferiores a 1 año.

(3) La diferente proporción de niñas y niños en los distintos estudios puede ser también una fuente de variabilidad. En el estudio del TDAH en niñas con una muestra más amplia (Castellanos, 2001), los resultados que se obtenían no eran coincidentes cuando se comparaban con los obtenidos en un estudio previo que sólo examinaba niños (Castellanos, 1996a). Las

variables volumétricas anómalas que resultaban de un ANOVA (en relación a sus respectivos grupos control) eran el volumen cerebral total, la región frontal izquierda, ambos núcleos caudados, el globo pálido izquierdo, el hemicerebelo derecho y el vermis postero-inferior en las niñas. En los niños, eran el volumen cerebral total, la región frontal derecha, el núcleo caudado derecho, el globo pálido derecho, el hemicerebelo izquierdo, el vermis y el vermis postero-inferior.

La proporción de ambos sexos en los grupos TDAH en los distintos estudios es variable. Expresados como cocientes con el número de niños en el denominador y el número total de sujetos de la muestra TDAH en el denominador son: 8/10 en Hynd (1990), 8/11 en Hynd (1993), 50/50 en Castellanos (1994), 57/57 en Castellanos (1996a), 26/26 en Castellanos (1996b), 10/10 en Aylward (1996b), 15/15 en Filipek (1997), 8/11 en Mataró (1997), 11/11 en Semrud-Clikeman (2000), 8/11 en Pueyo (2000), 0/50 en Castellanos (2001), 15/18 en Overmeyer (2001), 89/152 en Castellanos (2002b), 7/15 (TDAH/+H)⁵⁴ y 7/15 (TDAH/-H)⁵⁵ en Pineda (2002), 12/12 en Mostofsky (2002), 13/13 en Kates (2002), 5/7 (TDAH/TC)⁵⁶ y 4/5 (TDAH) en Bussing (2002), 8/8 en Hesslinger (2002), 16/27 en Sowell (2003), 17/23 en Hill (2003), 8/9 en Castellanos (2003), 30/30 en Durston (2004) y 21/25 en Carmona (2005).

Por lo expuesto con anterioridad, es deseable que las proporciones de varones y mujeres en los grupos TDAH y los respectivos grupos control se asemejen lo más posible. La diferencias en el porcentaje de varones entre los dos grupos en los distintos estudios es inferior a 10 puntos porcentuales en todos los estudios excepto Hynd (1993), con una diferencia de 17 puntos porcentuales; Mataró (1997), con una diferencia de 11 y Pueyo (2000), con una diferencia también de 11. No puede calcularse en Hynd (1990).

⁵⁴TDAH/+H: TDAH tipo combinado, de acuerdo con el DSM-IV.

⁵⁵ TDAH/-H: TDAH tipo desatento, de acuerdo con el DSM-IV.

⁵⁶ TDAH/TC: TDAH con comorbilidad para el trastorno de conducta (TC).

(4) La lateralidad manual es otra posible fuente de variabilidad. La lateralidad se ha relacionado con diferencias morfométricas encefálicas, en especial, con los patrones de simetría. Aun cuando esta relación puede no ser directa, pues existe evidencia que sugiere que la lateralidad del habla es la que más estrechamente se asocia con las diferencias morfométricas encefálicas (Kolb, 2003), se ha hallado en los patrones de asimetría del opérculo parietal, de los lóbulos frontales (amplitud), de los lóbulos occipitales (amplitud) y de las astas ventriculares occipitales (Kertesz, 1990; Kolb, 2003). Un reciente estudio con el empleo de un procedimiento de “voxel-based morphometry” (Hervé, 2006) encuentra diferencias en los patrones de asimetría en el la sustancia gris del lóbulo frontal y el plamun temporale, así como en el volumen total de la sustancia blanca hemisférica. Por todo lo expuesto, aun cuando no tenemos conocimiento de estudio alguno que examine la eventual interacción del TDAH con la lateralidad manual, parece que existe una asociación de ésta con “peculiaridades neuroanatómicas”. Por tanto, es un factor a tener en cuenta para explicar las discrepancias de los diversos estudios. Es también un factor cuya variabilidad debe ser controlada entre los grupos TDAH y sus respectivos grupos control.

En el grupo TDAH, en los diversos estudios, se observa: unas medias de 96 y 90,91 según el cuestionario de Edinburg (Olfield, 1971) en los estudios de Hynd de 1990 y 1993, respectivamente; 86% diestros, 10% zurdos y 2% ambidextros en Castellanos (1994); 81% de diestros en Castellanos (1996a); 100% de diestros en Aylward (1996b); la media y la desviación estándar del coeficiente de lateralidad (Olfield, 1971, en Filipek, 1997) son $0,90 \pm 0,4$ en Filipek (1997); son “fuertemente diestros” en Semrud-Clikeman (2000); el 92% son diestros en Castellanos (2001); 47% zurdos en Overmeyer (2001); 82% de las niñas y 82% de los niños son “fuertemente diestros” en Castellanos (2002b); 8 diestros, 2 zurdos y 2

ambidextros en Mostofsky (2002); la media y la desviación estándar de la lateralidad (“dextrality”) (Brigs, 1975, en Bussing, 2002) son 0,73 y 0,48 en Bussing (2002); todos son diestros en Sowell (2003); 22 diestros y 8 zurdos o ambidextros en Durston (2004) y 17 diestros, 3 zurdos y 5 ambidextros en Carmona (2005).

Respecto la lateralidad (manual) en el grupo control y las diferencias entre ambos grupos: no se especifica la lateralidad, pero no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en Castellanos (1996b); hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en Overmeyer (2001), que la incluye en el modelo general para controlar su efecto; se reportan los datos de lateralidad para ambos grupos, pero no se explicita si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos en Filipek (1997), Mosfofsky (2002) y Carmona (2005); y no se especifica ni controla la lateralidad en Mataró (1997), Pueyo (2000), Semrud-Clikeman (2000) Pineda (2002), Kates (2002), Heslinger (2002) Castellanos (2003) y Hill (2003). En el resto de los estudios, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

(5) La heterogeneidad de los criterios de inclusión y exclusión es otro de los factores que podría explicar las discrepancias halladas en la literatura.

(5.1) Los estudios menos recientes emplean para el diagnóstico del TDAH el DSM-III-R (Hynd, 1990, 1993; Castellanos, 1994, 1996a, 1996b; Aylward, 1996; Mataró, 1997; Filipek, 1997; Semrud-Clikeman, 2000; Pueyo, 2000), en tanto que los más recientes emplean el DSM-IV o el DSM-IV-TR (Carmona, 2005). El grupo TDAH de Overmeyer (2001) cumple, además de los criterios del DSM-IV, los del ICD-10 para el TH (trastorno hiperactivo) y los sugeridos por Swanson (1998a) para el fenotipo refinado de TDAH. Hay que tener en cuenta que los criterios del DSM-IV (o del DSM-IV-TR), del DSM-III-R y del ICD-10 no son coincidentes.

(5.2) La comorbilidad psiquiátrica de las muestras de TDAH en los estudios revisados es diversa y elevada. Ello se explica porque: (a) como se comenta en el epígrafe 1.3.9, la comorbilidad psiquiátrica epidemiológica es alta en el TDAH, especialmente con el trastorno negativista desafiante y el trastorno de conducta, que alcanzarían conjuntamente una prevalencia del 50-60% en la población TDAH (McCracken, 2000) y (b) los criterios de exclusión en lo concerniente a la comorbilidad psiquiátrica son dispares y, a menudo, laxos. Destacan por una considerable comorbilidad psiquiátrica, igual o superior al 25% de la muestra TDAH: Hynd (1990, 1993), Castellanos (1994, 1996a, 2001, 2002), Overmeyer (2001), Kates (2002), Hill (2003) y Durston (2004). La comorbilidad psiquiátrica referida incluye principalmente el trastorno negativista desafiante y el trastorno de conducta, pero también se hallan el trastorno del desarrollo aritmético, el trastorno de lectura o la dislexia, los trastornos de ansiedad, la distimia, los tics y el “babbling”. En ciertos estudios, no se incorpora la comorbilidad psiquiátrica en los criterios de exclusión ni se explicita convenientemente en la reseña demográfica (Aylward, 1996b; Castellanos, 1996b; Mataró, 1997; Bussing, 2002). En otros, no figura el trastorno de conducta ni el trastorno negativista desafiante en los criterios de exclusión y tampoco se especifica la comorbilidad de las muestras para estos trastornos (Hesslinger, 2002; Castellanos, 2003). En ambos casos, ello impide conocer y aquilatar la prevalencia en el grupo TDAH estudiado de la comorbilidad correspondiente.

La comorbilidad psiquiátrica pudiera ser un factor de confusión puesto que puede asociarse a anomalías neuroanatómicas. Aunque algunos estudios (Castellanos 1994, 1996a) realizan exámenes adicionales de las submuestras TDAH restantes sin comorbilidad y hallan los mismos resultados que en las muestras TDAH con comorbilidad, o bien comparan directamente una muestra TDAH con una muestra TDAH con

comorbilidad para el trastorno de conducta y no hallan diferencias (Bussing, 2002), existen hallazgos en la literatura que apoyan la existencia de anomalías neuroanatómicas asociadas a una comorbilidad psiquiátrica específica o a los trastornos psiquiátricos per se. En concreto, Hill (2003) halla unos valores medios de los volúmenes bilaterales de los núcleos caudados aumentados en los sujetos del grupo TDAH con el codiagnóstico de trastorno negativista desafiante respecto del grupo control. Kruesi (2004) reporta una disminución del volumen del lóbulo temporal derecho y de los volúmenes prefrontales (estos últimos estaban disminuidos un 16%, aunque sin significación estadística, tal vez por el tamaño de la muestra) en un grupo de pacientes diagnosticados de trastorno negativista desafiante. La dislexia ha sido ampliamente estudiada. Aunque generalmente las anomalías descritas implican el lóbulo temporal, Robichon (2000) encuentra asimetrías corticales anómalas de las regiones frontales inferiores y de las regiones parietales. Las anomalías neuroanatómicas reportadas en los trastornos de ansiedad y en las distimias se han reseñado en los epígrafes 1.2.3 y 1.2.2 respectivamente.

(5.3) La heterogeneidad de la muestra TDAH en lo concerniente a la farmacoterapia y en la respuesta a la misma pudieran ser también factores de confusión. Bussing (2002) halla que el volumen del núcleo caudado izquierdo y el volumen total bilateral de los núcleos caudados están agrandados en la submuestra de pacientes TDAH expuestos al metilfenidato respecto de la submuestra de pacientes no expuestos. También reporta que el índice de asimetría del núcleo caudado es mayor en los sujetos no medicados respecto los medicados. Castellanos (2002b) encuentra un volumen total de la sustancia blanca disminuido en los pacientes que nunca habían recibido medicación para el TDAH respecto de los pacientes que la habían recibido y el grupo control. En este mismo estudio, los pacientes no medicados presentaban unos volúmenes cerebral

y cerebeloso totales y un volumen de la sustancia gris temporal disminuidos respecto del grupo control, en tanto que los pacientes medicados presentaban una disminución de los volúmenes de la sustancia gris total y de los distintos lóbulos, del núcleo caudado bilateral total, del cerebelo y del cerebro, también respecto del grupo control. Aunque los sujetos no medicados eran más jóvenes, un análisis adicional con emparejamiento por la edad con el empleo de 3 submuestras reveló los mismos resultados. Por otra parte, Filipek (1997) halla, en un análisis exploratorio, que los sujetos TDAH no-respondedores a los fármacos estimulantes (metilfenidato o dextroanfetamina) presentaban una disminución del volumen bilateral de la sustancia blanca retrocallosa (respecto del grupo control) y una asimetría de predominio derecho de los núcleos caudados. Los sujetos respondedores presentaban una tendencia a la disminución volumen del córtex ántero-superior izquierdo ($p < 0,08$) respecto del grupo control y una simetría volumétrica de los núcleos caudados. Quizás, estas asociaciones sean puramente correlacionales, ya que Castellanos halló que la gravedad de los sujetos TDAH no medicados era menor en la evaluación realizada por maestros y médicos y Filipek, en el grupo de no respondedores, encontró un FISQ⁵⁷ inferior y una mayor comorbilidad sintomática en el K-SADS⁵⁸. Sin embargo, sugieren que la farmacoterapia y la respuesta a la misma son 2 factores que se involucran con anomalías neuroanatómicas específicas en el TDAH.

En las muestras de los casos de los distintos estudios, existe variabilidad en la exposición a fármacos para el TDAH. En los estudios de Mataró (1997), Pueyo (2000) y Hill (2003), los pacientes no recibían farmacoterapia cuando fueron examinados, pero no se refieren sus antecedentes

⁵⁷ FISQ es el acrónimo inglés de “full scale intelligent quotient”. En Filipek (1997) se emplea el WISC-R (Wechsler, 1974).

⁵⁸ K-SADS es el acrónimo inglés de “Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children” (Orvaschel, 1985, citado en Filipek, 1997).

farmacológicos. En los estudios de Castellanos (1994, 1996a, 1996b, 2001, 2002b), Overmeyer (2001), Mostofsky (2002), Bussing (2002), Durston (2004) y Sowell (2003) distintas proporciones de las muestras habían recibido o recibían farmacoterapia para el TDAH. En los estudios de Hynd (1990, 1993), Aylward (1996b), Filipek (1997), Semrud-Clikeman (2000), Pineda (2002), Castellanos (2003) y Carmona (2005) todos los sujetos del grupo TDAH recibían o habían recibido psicoestimulantes. En el estudio de Hesslinger (2002) ningún sujeto había recibido nunca medicación para el TDAH. En un estudio (Kates, 2002), no se menciona la exposición a fármacos para el TDAH. Sólo en los estudios de Filipek y Semrud-Clikeman se examinan las anomalías neuroanatómicas relacionadas con la respuesta a la farmacoterapia y se informa de las proporciones de respondedores y de no respondedores. En los estudios de Hynd (1990, 1993), Semrud-Clikeman y Pineda todos los sujetos de los grupos TDAH eran respondedores al metilfenidato.

(6) La variabilidad en la definición de las regiones de interés está probablemente relacionada con las discrepancias en los hallazgos reportados.

En lo concerniente a los lóbulos frontales o a las regiones integrantes de los mismos, existe una notable heterogeneidad en la definición de las regiones de interés. De los 17 estudios en que se examinan, la delimitación de las ROI está plenamente automatizada en los estudios de Overmeyer (2001), Castellanos (2002b, 2003) y Carmona (2005), con normalización en el espacio estereotáxico de Talairach. En los restantes, se emplean procedimientos manuales para la delimitación de las ROI. Hynd (1990), Castellanos (1996a, 1996b), Filipek (1997), Semrud-Clikeman (2000) y Hill (2003) utilizan como referencia el cuerpo calloso. Pueyo (2000) utiliza como referencia la comisura blanca anterior. Mostofsky (2002), Kates (2002), Hesslinger (2002), Sowell (2003) y Durston (2003) utilizan

referencias corticales. No se explicita el procedimiento de segmentación en Castellanos (2001).

Cabe recordar que el lóbulo frontal está delimitado por las cisuras de Rolando y de Silvio, situándose rostralmente a la primera y dorsalmente a la segunda, en la cara externa de los hemisferios cerebrales. En la cara interna, esta delimitado inferiormente por el surco calloso-marginal y posteriormente por la prolongación virtual de la muesca de la cisura de Rolando. En la cara inferior, esta delimitado posteriormente por la cisura de Silvio. La región prefrontal es aquella parte del lóbulo frontal de la que se ha excluido el córtex motor y premotor (que incluye las áreas 4 y 6 y 8 de Broadmann, respectivamente).

Hynd (1990) determina la “amplitud anterior” y el “área frontal”, que se definen, en una sección axial que interesa los planum temporale, como la longitud de una línea horizontal que pasa por la parte anterior de la rodilla del cuerpo calloso y se extiende a ambos córtex y el área de la superficie de ambos hemisferios cerebrales que queda por delante de la misma, respectivamente. En Castellanos (1996a, 1996b) la región de los lóbulos frontales incluida en la segmentación, denominada “región frontal anterior”, corresponde a la parte dispuesta anteriormente respecto de un plano perpendicular a la línea bicomisural y adyacente a la parte anterior de la rodilla del cuerpo calloso, excluido el lóbulo temporal. La región así definida coincide con la ROI de Filipek (1997) y de Semrud-Clikeman (2000), que, sin embargo, la denominan “región prefrontal”. Esta región tiene un amplio solapamiento con la región prefrontal tal como se describe en la neuroanatomía clásica, pero no es enteramente coincidente (Castellanos, 1996a, 1996b). En Hill (2003) la “región prefrontal” compuesta por las “regiones prefrontal superior” e “inferior” tiene una mayor extensión, pues incluye también la parte del lóbulo frontal que esta dispuesta inferiormente a la rodilla del cuerpo calloso. En Pueyo (2000), la

región que denomina “frontal” incluye aquella parte de los hemisferios situada por delante de la comisura blanca anterior. La región así definida es mayor que la “región prefrontal” de Hill. Entre los autores que utilizan referencias corticales, Mostofsky (2002) define el “córtex prefrontal” como la parte del lóbulo frontal anterior a la prolongación virtual de la rama ascendente de la cisura de Silvio y al surco paraolfatorio anterior. Una región coincidente con el “córtex prefrontal” de Mostofsky es denominada “módulo prefrontal” por Kates (2002). En Durston (2004) la “región prefrontal” es aquella situada anteriormente al surco precentral. Sería, por tanto, mayor que las ROI de Mostofsky y Kates. Sowell (2003) no detalla la definición de las ROI. Hesslinger (2002) examina únicamente la “región órbito-frontal”, pero tampoco detalla la definición de la ROI.

En lo concerniente a los núcleos caudados, hay también una amplia variabilidad en la definición de las ROI. Cabe recordar que el núcleo caudado tiene forma de C, con su extremo superior agrandado formando la cabeza y su extremo inferior adelgazado y unido al núcleo amigdalino. Entre ambos extremos se hallan el cuerpo, en la parte superior y la cola, en la parte inferior. Rostralmente, el núcleo caudado está unido al núcleo putamen. Por la región antero-inferior de su cabeza está unido al núcleo accumbens.

Hynd (1993), Castellanos (1994, 1996a, 1996b, 2001, 2002b, 2003), Mataró (1997) Filipek (1997), Semrud-Clikeman (2000), Overmeyer (2001), Schrimsher (2002), Pineda (2002), Bussing (2002), Hill (2003) y Carmona (2005) estudian las cabezas los mismos. Overmeyer, Castellanos (2002b, 2003) y Carmona emplean procedimientos plenamente automatizados con transformación de las imágenes en el espacio estereotáxico de Talairach; en los restantes estudios, la definición de las ROI (regiones de interés) es manual. Hynd y Mataró estudian secciones axiales de las áreas de las cabezas de los núcleos caudados, a diferencia de

los demás estudios que realizan determinaciones volumétricas. Sin embargo, la definición de las ROI no es coincidente. Hynd, que no explicita el procedimiento de orientación de las secciones axiales, determina el área en la “sección que visualice mejor la región del asta anterior de los ventrículos laterales y la cabeza del núcleo caudado”. Mataró orienta las secciones axiales paralelamente a la línea bicomisural y realiza la medición del área en la sección que “más claramente muestra la cabeza del núcleo caudado y el hemisferio posterior del cuerpo calloso”. Castellanos (1994) define el límite posterior de la cabeza del núcleo caudado como el plano de la sección coronal que muestra el foramen inter-ventricular de Monroe (la orientación de las secciones axiales es la línea infra-órbito-meatal para la adquisición y la línea bicomisural para el análisis ulterior). Filipek y Semrud-Clikeman definen la cabeza como aquella parte del núcleo caudado contenida dentro de los límites de la región pericallosa antero-inferior, que corresponde a aquella parte que esta localizada por delante de la comisura blanca anterior (las imágenes son reorientadas en el post-procesado en el espacio esterotáxico de Talairach). La delimitación de las ROI en Pineda es ambigua; además no es coherente la ilustración de la programación de la secuencia coronal con la información textual. Castellanos (1996a, 1996b, 2001), Schrimsher, Bussing y Hill no explicitan el límite entre la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado, aunque esto es irrelevante ya que no realizan volumetrías parcelares de la cabeza y del cuerpo, sino de ambas regiones como un todo.

Se realizan volumetrías de la cabeza y del cuerpo del núcleo caudado o del volumen total del mismo, en Castellanos (1994, 1996a, 1996b, 2001, 2002b, 2003), Aylward (1996b), Filipek (1997), Semrud-Clikeman (2000), Pueyo (2000), Overmeyer (2001), Schrimsher (2002), Bussing (2002), Hill (2003) y Carmona (2005). Las volumetrías son plenamente automatizadas en los estudios de Castellanos (2002b, 2003), Overmeyer y Carmona, con

transformación de las imágenes en el espacio esterotáxico de Talairach; los demás estudios definen manualmente las ROI. En los estudios de Filipek y Semrud-Clikeman, la ROI del núcleo caudado es definida como la suma de su cabeza (localizada dentro de la región pericallosa antero-inferior) y la cola (localizada dentro de la región pericallosa pósteroinferior). La cola del núcleo caudado así definida incluiría las 2 regiones de este núcleo que en anatomía se denominan clásicamente cuerpo y cola.

En todas las volumetrías del núcleo caudado con definición manual de las ROI, es especialmente problemática la delimitación de la región antero-inferior de la cabeza, esto es, la separación del aspecto antero-inferior de la cabeza del núcleo caudado del núcleo accumbens (núcleo estriado ventral), que se hallan unidos macroscópicamente. Sólo en dos estudios (Schrimsher, 2002; Hill, 2003) se explicita convenientemente el límite establecido entre el núcleo caudado y el núcleo accumbens, que en ambos casos, es la comisura blanca anterior.

En las volumetrías totales del núcleo caudado o en aquellas que interesan el cuerpo y la cola, esta última es también una región de difícil delimitación, en este caso, por su pequeño tamaño. Como la cola del núcleo caudado no puede ser consistentemente visualizada en las exploraciones de RM (Schrimsher, 2002), las volumetrías totales del núcleo caudado son equivalentes a las volumetrías conjuntas de la cabeza y el cuerpo. Cabe señalar, sin embargo, que de todos los estudios en que se explora el núcleo caudado in toto o la cabeza y el cuerpo conjuntamente, sólo Schrimsher señala este hecho y establece un límite posterior de la ROI, que es el núcleo pulvinar talámico.

(7) El empleo del volumen cerebral total, del volumen intracraneal, del volumen encefálico, del volumen total de la sustancia gris o de una estimación de los mismos como covariable en las volumetrías, o la normalización de éstas por cualquiera de las variables antedichas, es un

factor que puede contribuir a explicar las discrepancias entre los estudios. El volumen cerebral total (VCT) se emplea como covariable en Castellanos (1996a, 1996b, 2001), que realiza análisis de la covarianza de las variables volumétricas. En el estudio de Castellanos de 1996b el volumen cerebral total se calcula por un método semiautomatizado con exclusión del cerebelo y del tronco encefálico. En el estudio de Castellanos 2001, el volumen cerebral total se “define como la suma algebraica de todos los píxeles de sustancia gris y de todos los píxeles de sustancia blanca con exclusión del cerebelo y del tronco encefálico”⁵⁹, con lo cual no se incluye el volumen del líquido cefalorraquídeo. En este estudio, se realiza también un ANOVA, que difiere notoriamente respecto de los resultados del ANCOVA. En el ANOVA se detectan diferencias significativas en 7 variables que se reducen a 2 con el ANCOVA. En el estudio de Castellanos de 1996a no se especifica el método de cálculo del VCT.

En el estudio de Castellanos de 1994 se realiza un ANCOVA con el volumen encefálico total como covariable, pero también se realiza un ANOVA y los resultados no difieren. En Pueyo (2000), la comparación entre las variables cuantitativas se realiza con una prueba de Mann-Whitney⁶⁰, pero con la normalización de las mismas mediante la división por el volumen cerebral total. En Overmeyer (2001), que emplea un procedimiento de morfometría computerizada, se realiza en cada vóxel un ANCOVA con el volumen de la sustancia gris total como covariable (entre otras). En Kates (2002), se examinan con la prueba de Kruskal-Wallis⁶¹ los volúmenes frontales y las ratios respecto al volumen cerebral total. Al detectarse diferencias significativas, se realizan comparaciones post hoc con la prueba de Mann-Whitney para los volúmenes y sus respectivas ratios.

⁵⁹ Entendemos que se trata de un error y donde dice “píxeles” debe decir “vóxeles”. Página 291 en Castellanos (2001)

⁶⁰ Prueba estadística no paramétrica para la comparación de muestras independientes.

⁶¹ Prueba estadística no paramétrica para la comparación de muestras independientes.

La disminución del volumen de la región prefrontal izquierda que se detecta en el grupo TDAH respecto del grupo control, desaparece cuando la variable se expresa como ratio del volumen cerebral total. En Durston (2004), se realizan un ANOVA y un ANCOVA con el volumen intracraneal total como covariable. En tanto que el ANOVA evidencia disminución del volumen del hemisferio derecho (en el grupo TDAH) y de los volúmenes de la sustancia gris prefrontal derecha y de la sustancia gris y blanca del lóbulo occipital izquierdo (en el grupo TDAH y el en grupos de los hermanos), con el ANCOVA perdían la significación estadística.

Creemos que además de representar una fuente de variabilidad entre los diferentes estudios, tanto por el empleo inconstante de los ANCOVAs o de las normalizaciones, como por el hecho de que las definiciones de las covariables o de las variables de normalización son dispares, es harto discutible que su utilización sea recomendable. En efecto, en un trastorno del neurodesarrollo su uso puede “oscurecer información patológicamente relevante” (Pfefferbaum, 1990, citado en Hill, 2003), ya que estas variables o covariables pueden ser una manifestación de las anomalías neuroanatómicas subyacentes. Además si sólo existiera un efecto “de escala” esperaríamos hallar una disminución o aumento proporcional en todas las ROI examinadas de los grupos TDAH.

(8) El empleo del coeficiente intelectual o de estimaciones del mismo como covariables, el emparejamiento por el CI o su control a priori en el muestreo podrían también explicar las discrepancias halladas en los distintos estudios. Se emplean como covariables los resultados de la escala de vocabulario del WISC-R (Castellanos, 1996a, 1996b) o de la escala de vocabulario del WISC-III⁶² (Castellanos, 2001, 2002). En el estudio de Castellanos de 1996a, se realiza también un ANOVA en dos submuestras

⁶² Wechsler Intelligence Scale for Children, 3ª.ed. (Wechsler, 1991).

emparejadas por los resultados en la prueba de vocabulario del WISC-R. Se observa entonces que la diferencia entre el volumen cerebral total pierde su significación estadística, en tanto que el resto de los hallazgos no se modifica. Hay emparejamiento por CI en Aylward (1996b).

A nuestro juicio, el empleo del CI o estimaciones del mismo como covariables en las volumetrías en los estudios sobre las bases neuroanatómicas del TDAH o el emparejamiento de los grupos por el CI, además de ser una fuente de variabilidad por el empleo inconstante en los diversos estudios, no es recomendable. Las diferencias en el CI respecto de la población sana pueden ser un rasgo intrínseco al trastorno, opinión compartida por Castellanos (1996a)⁶³, y por tanto, su empleo como covariable podría atenuar la expresión de las diferencias neuroanatómicas subyacentes al TDAH.

En los cuadros 1.4.1 a 1.4.10 se resumen los principales artículos mencionados. Se incluyen aquellos con unas muestras de TDAH de 10 o más sujetos que examinan al menos las regiones prefrontales y/o los núcleos caudados. Se excluyen aquellos que carecen de grupo control con un tamaño igual o superior a 10, a menos que esté especialmente justificado por el objetivo del estudio, como en Schrimsher (2002). Se reportan solamente los principales hallazgos.

El estudio de Hynd (1990) es uno de los estudios pioneros en el análisis morfométrico por RM estructural en el TDAH. Tiene una muestra pequeña con una elevada comorbilidad. El estudio está principalmente dirigido a la investigación de las bases neuroanatómicas de la dislexia, por lo cual la

⁶³ En la página 613 de Castellanos (1996a), se lee: "Since IQ differences may be intrinsic to TDAH, we did not covary IQ (or its surrogate, vocabulary) on primary analyses". Remítanse a Halperin (1982) para un estudio sobre la relación entre el CI y el TDAH, en donde se sugiere que los déficit en el CI determinados por el WISC pueden ser intrínsecos a este trastorno.

mayoría de las variables anatómicas estudiadas son poco relevantes en el estudio de la neuroanatomía del TDAH.

Cuadro 1.4.1. Hynd (1990)

Hynd (1990) examina diversas variables anatómicas y sus patrones de asimetría en sujetos normales, pacientes con TDAH y pacientes disléxicos. El estudio caso-control incluye un grupo de 10 pacientes diagnosticados de TDA/H⁶⁴ de acuerdo con el DSM-III-R, un grupo de 10 pacientes diagnosticados de dislexia de acuerdo con el DSM-III-R y un grupo de 10 controles. La edad media y la desviación estándar son de 10,05 y 3,37 años en el grupo TDA/H; de 9,9 y 2,04 años en el grupo de pacientes disléxicos y de 11,77 y 2 años en el grupo control. En todos los grupos había 8 niños y 2 niñas. Hay diferencias en la lateralidad entre el grupo de los disléxicos (en el que hay una mayor proporción de zurdos) y los otros 2 grupos, pero no entre el grupo TDA/H y el grupo control. Todos los sujetos de ambos grupos son blancos y tienen el inglés como lengua nativa. Se consideraron criterios de exclusión para el grupo TDAH y el grupo de pacientes disléxicos: la comorbilidad psiquiátrica primaria de acuerdo con el DSM-III-R, el retraso mental moderado (FSIQ<70), la epilepsia, el antecedente de traumatismo craneal y otros trastornos neurológicos. Todos los sujetos del grupo TDA/H recibían y respondían favorablemente a los psicoestimulantes. Había 7 codiagnósticos psiquiátricos en el grupo TDA/H y 3 en el grupo de pacientes disléxicos. En un equipo de RM de 0,6 T, se utilizan una secuencia SE-T1⁶⁵ sagital de 7,5 mm de grosor y una secuencia SE-T1axial de 5 mm de grosor. La posición de la cabeza se

⁶⁴ TDA/H: trastorno por déficit de atención con hiperactividad de acuerdo con el DSM-III-R.

⁶⁵ SE-T1 es el acrónimo inglés de “spin echo-T1”. El término SE (“spin echo”) se refiere a una familia de secuencias de RM en que el reenfoque (“refocusing”) se realiza por un pulso de radio-frecuencia de 180 grados.

controla con la secuencia de localización (“scout sequence”).¹¹ de las 13 regiones de interés (ROI) se determinan en la sección axial en que interesa ambos planum temporale. Se definen 2 líneas horizontales que pasan por delante de la parte más anterior de rodilla del cuerpo calloso y por detrás de la parte más posterior del rodete del cuerpo calloso, ambas extendiéndose bilateralmente al córtex. Las longitudes de los segmentos de estas líneas que se extienden desde la línea media al córtex se denominaban “amplitud anterior” derecha e izquierda y “amplitud posterior” derecha e izquierda. El área por delante de la línea anterior es el “área frontal”. El área por detrás de la línea posterior es el “área posterior”. El área cerebral total de esta sección es el “área total”. Las longitudes de ambas ínsulas medidas en esta misma sección son la “longitud insular derecha” y la “longitud insular izquierda”. En las secciones sagitales extremas derecha e izquierda se determinan la “longitud de la plana temporal derecha” y la “longitud de la plana temporal izquierda”, respectivamente. La media de los coeficientes de fiabilidad (“reliability coefficients”) para las ROI es de 0,95.

Los resultados del grupo TDA/H respecto del grupo control son los siguientes: (a) una disminución de la amplitud anterior derecha, pero no izquierda; (b) unas longitudes insulares normales (c) unas longitudes de los planum temporales normales; (d) el patrón de asimetría de los planum es de predominio derecho (en 70% la longitud derecha es mayor que la izquierda), como en el grupo control (prueba de ji cuadrado, X^2); (e) una amplitudes y área posterior normales y (d) un área intracraneal normal.

Los resultados del grupo de disléxicos respecto del grupo control son los siguientes: (a) una disminución de la amplitud anterior derecha, pero no izquierda; (b) una disminución bilateral de la longitud insular; (c) una disminución de la plana temporal izquierda, pero no de la derecha; (d) el

patrón de asimetría de los planum es de predominio izquierdo (en 90% la longitud izquierda es superior o igual a la derecha), a diferencia del grupo control (test de ji cuadrado, X²); (e) unas amplitudes y área posterior normales y (d) un área intracraneal normal.

Los autores concluyen que los niños disléxicos presentan una alteración del patrón de asimetría de los planum temporale (que son una parte del área de Wernicke) que puede estar relacionado con anomalías de la corticogénesis. Asimismo, afirman que no hay una relación entre la lateralidad y las anomalías morfométricas en el grupo de disléxicos.

El estudio de Hynd (1993) se resume en el cuadro 1.4.2. A nuestro juicio, las principales objeciones son: (1) el tamaño y la composición de la muestra (es pequeña y está integrada únicamente por sujetos diagnosticados de TDA/H de acuerdo con el DSM-III-R, lo que implica que una generalización a la población TDAH debe hacerse con cautela); (2) la elevada comorbilidad psiquiátrica del grupo TDAH; (3) la diferencia de 17 puntos porcentuales en los porcentajes de varones entre el grupo TDAH y el grupo control y (4) la variable estudiada (el área de una sección axial de los núcleos caudados). Respecto del punto (4), creemos que en un estudio que examina las bases neurobiológicas del TDAH parece a priori más adecuado considerar los volúmenes de los mismos.

Cuadro 1.4.2. Hynd (1993)

Hynd (1993) examina los patrones de asimetría entre las cabezas de los núcleos caudados en sujetos normales y pacientes con TDAH, con el

objeto de explorar las bases neurológicas del trastorno. El estudio caso-control incluye un grupo de 11 pacientes diagnosticados de TDA/H de acuerdo con el DSM-III-R y 11 controles. La edad media y la desviación estándar son de 11,08 y 2,52 años para el grupo TDA/H y de 11,07 y 2,77 años para el grupo control. En el grupo TDAH hay 8 niños y 3 niñas; en el grupo control, 6 niños y 5 niñas. Todos los sujetos de ambos grupos son blancos y diestros. Se consideraron criterios de exclusión para el grupo TDAH la comorbilidad psiquiátrica primaria, el retraso mental moderado ($FSIQ < 70$), la epilepsia, el antecedente de traumatismo craneal y otros trastornos neurológicos. Todos los sujetos del grupo TDA/H recibían y respondían favorablemente a los psicoestimulantes. 7 de los 11 sujetos del grupo TDAH presentaban comorbilidad psiquiátrica.

En un equipo de RM de 0,6 T, se utilizan una secuencia SE-T1 sagital de 7,5 mm de grosor y una secuencia SE-T1 axial de 5 mm de grosor. La posición de la cabeza se controla con la secuencia de localización (“scout sequence”). La ROI se determina en la sección axial en que mejor se observan las astas anteriores de los ventrículos laterales y las cabezas de los núcleos caudados. Se calculan las áreas de las cabezas de los núcleos caudados. Se refiere bibliografía sobre la fiabilidad el procedimiento (Hynd, 1990). El observador que realiza las mediciones desconoce la identidad y la pertenencia del sujeto a uno u otro grupo. De acuerdo con las mediciones, todos los sujetos se dividen en 3 grupos según los patrones morfométricos: patrón de asimetría de predominio izquierdo (cuando el área de la cabeza del núcleo caudado izquierdo es mayor que la del derecho), patrón de asimetría predominio derecho y patrón de simetría (si la diferencia es inferior a 0,1 cm²).

Los resultados son los siguientes: (a) en el grupo control 72,7 % de los sujetos tienen un patrón de asimetría de predominio izquierdo, mientras en

el grupo TDAH el 63,6% de los sujetos tienen un patrón asimetría de predominio derecho. El análisis estadístico (χ^2 , ji cuadrado) revela una diferencia significativa ($P < 0.03$) entre ambos grupos en las proporciones de los patrones de asimetría; (b) el patrón de asimetría de predominio derecho en el grupo TDAH se explica por una disminución del área de la cabeza del núcleo caudado izquierdo en el grupo TDAH respecto del grupo control; (c) la inversión del patrón de asimetría normal es más acentuada en los sujetos varones y (d) no se hallaron diferencias en el área supratentorial estimada en una sección medio-sagital.

Los autores concluyen que la asimetría morfométrica normal en los núcleos caudados puede estar relacionada con las asimetrías de los sistemas neurotransmisores implicados en el TDAH. Los síntomas del TDAH, además, pueden reflejar una desinhibición sobre los niveles normales de control hemisférico dominante, posiblemente correlacionadas con desviaciones en la asimetría del caudado y deficiencias en los sistemas de neurotransmisores asociados.

El estudio de Castellanos (1994) se resume en el cuadro 1.4.3. A diferencia del estudio de Hynd (1993) la muestra es grande e incluye distintos subtipos de TDAH, factores que la hacen más representativa de la población investigada. El abanico de edades es amplio, con lo que pueden estudiarse los cambios volumétricos en el núcleo caudado relacionados con el desarrollo. En el aspecto metodológico, el empleo de una secuencia volumétrica, con particiones pequeñas que disminuyen el efecto de volumen parcial, es especialmente adecuado para un estudio morfométrico. La determinación de los volúmenes de los núcleos caudados, frente a la determinación de las áreas que realizaba Hynd (1993), supone que los

resultados sean más relevantes en la investigación de los correlatos neurobiológicos del TDAH.

Los puntos que creemos objetables son: (1) la elevada comorbilidad psiquiátrica, (2) la heterogeneidad de la muestra en relación a la medicación específica para el TDAH y (3) la determinación de los volúmenes en las reconstrucciones coronales de la secuencia 3D coronal (que dificulta la discriminación entre la cabeza del núcleo caudado y el núcleo accumbens) al tiempo que no se define con claridad la ROI en relación al núcleo accumbens.

Cuadro 1.4.3. Castellanos (1994)

Castellanos (1994) diseña un estudio caso-control con el objetivo de examinar y comparar los volúmenes de los núcleos caudados y cerebrales totales en los sujetos varones con TDAH y en los sujetos sanos del mismo sexo. En el grupo TDAH figuran 50 individuos diagnosticados de TDA/H y TDAH acuerdo con el DSM-III y el DSM-III-R, respectivamente. En el grupo control figuran 48 individuos sanos emparejados por edad, peso, altura, estadio de Tanner ⁶⁶y lateralidad manual. La edad media y la desviación estándar son de 12,3 y 3,1 años en el grupo TDAH y de 12,1 y 3 en el grupo control. Ambos grupos están integrados sólo por varones. Los criterios de exclusión del grupo TDAH son: una puntuación inferior a 80 en el WISC-R, evidencia de trastornos médicos o neurológicos al examen médico o la anamnesis, así como de síndrome de La Tourette o cualquier trastorno psiquiátrico del eje I, con excepción del trastorno de conducta (n=8) o del trastorno negativista desafiante (n=21). De los 50 pacientes, 39 habían sido tratados previamente con psicoestimulantes. De

⁶⁶ La escala de Tanner es una escala del desarrollo físico en niños, adolescentes y adultos. Los estadios se definen (del 1 al 5) por el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios.

los 50 pacientes, 43 (86%) eran diestros, 5 (10%) zurdos y 2 (4%) ambidextros. No había diferencias significativas entre ambos grupos en lo referente a la lateralidad. 39 ó más sujetos del grupo TDAH habían recibido psicoestimulantes.

En un equipo de RM de 1,5 T, se utiliza una secuencia SPGR-T1 3D⁶⁷, con particiones⁶⁸ de 2 mm, matriz de 192x256 y FoV (campo de visión) de 24 cm. La orientación de la cabeza se realiza respecto de la línea infra-órbito-meatal, con la ayuda de 2 cápsulas de vitamina E colocadas en ambos meatos auditivos y otra en el ángulo inferior de la órbita izquierda. La delimitación de las ROI se realiza manualmente en las secciones coronales por dos observadores. Los observadores desconocen la identidad y el resultado de las otras pruebas del sujeto. Se consideró como cabeza del núcleo caudado, aquella región del caudado anterior al orificio interventricular de Monroe. Las correlaciones intra-observador e inter-observador son de 0,94 y 0,92 para la cabeza y 0,91 y 0,89 para el cuerpo del núcleo caudado, respectivamente.

Se obtienen los siguientes resultados: (a) una disminución del volumen del núcleo caudado derecho en el grupo TDAH, con una desaparición de asimetría volumétrica de predominio derecho presente en el grupo control, (se obtenían los mismos resultados cuando se utilizaba el volumen cerebral total como covariable); (b) una disminución del volumen cerebral total en el grupo TDAH y (c) una no disminución del volumen de los núcleos caudados con la edad en el grupo TDAH (ausencia de la correlación negativa con la edad presente el grupo control). No se reportan datos sobre la cabeza de los núcleos caudados.

⁶⁷ SPGE-T1 3D es una secuencia volumétrica (3D) de la familia SPGE, con ponderación T1 (remítanse al epígrafe 1.1.2, en especial, el apartado 1.1.2.2). Las secuencias GE (acrónimo del inglés “gradient echo”) son secuencias de RM que emplean para el reenfoque una inversión del gradiente en lugar de un pulso de radiofrecuencia. Las secuencias SPGE (acrónimo inglés de “spoiled gradient echo”) son secuencias GE que emplean un pulso de radiofrecuencia para desfasar la magnetización transversal. Como resultado, sólo el componente longitudinal contribuye a la señal (predomina por tanto el contraste T1).

⁶⁸ En las secuencias volumétricas no existen en propiedad secciones. Se habla, en su lugar, de particiones.

Los autores concluyen que estos resultados apoyan la existencia de anomalías del desarrollo en los circuitos fronto-estriados en el TDAH.

El estudio de Aylward (1996b), que se resume en cuadro 1.4.4, tiene una muestra de TDAH pequeña y se limita a varones. Por otra parte, no hay información sobre la eventual comorbilidad psiquiátrica del grupo TDAH ni del grupo TDAH y síndrome de La Tourette. Además, como comentamos con anterioridad, creemos que es preferible no ajustar las variables volumétricas con el volumen encefálico total. En caso de hacerlo, es deseable la utilización como covariable de una determinación real del volumen encefálico total en lugar de una estimación del mismo.

Cuadro 1.4.4. Aylward (1996b)

Aylward (1996b) diseña un estudio caso-control con el objetivo de examinar y comparar los volúmenes de los ganglios basales en los sujetos varones con TDAH, en los sujetos varones con síndrome de La Tourette y TDAH y en los sujetos sanos del mismo sexo. En el grupo TDAH figuran 10 individuos diagnosticados de TDAH acuerdo con el DSM-III-R; en el grupo TDAH y síndrome de La Tourette, 16 diagnosticados de ambos trastornos de acuerdo también con el DSM-III-R y en el grupo control, 11 sujetos sanos. Los dos primeros grupos estaban emparejados por edad y CI. No así el último. Las edades medias y las desviaciones estándar son de 11,26 y 1,62 años; 11,32 y 1,46 años y de 10,71 y 1,98 años, respectivamente. Todos los sujetos eran varones y diestros. Los sujetos de los grupos TDAH y TDAH y síndrome de La Tourette estaban medicados.

En un equipo de RM, se utiliza una secuencia de inversión-recuperación⁶⁹, axial, con grosor de 3 mm, sin espacio inter-corte. Las medidas de las ROI se determinan de modo semiautomatizado en las secciones axiales por 3 observadores. Los observadores desconocen la identidad y el resultado de las otras pruebas del sujeto. Los coeficientes de correlación inter-observador fueron de 0,95 para el caudado, 0,86 para el putamen y 0,78 para el globo pálido. Se realizó una estimación del volumen cerebral.

Se obtienen los siguientes resultados: una disminución de los volúmenes total del globo pálido y del globo pálido izquierdo en el grupo TDAH respecto del grupo control, tras un análisis de la covarianza con la estimación del volumen cerebral total como covariable (los grupos no difirieron en ninguna otra medida ni índice de asimetría).

Los autores concluyen que una disminución del volumen del globo pálido, en especial el izquierdo, se asocia al TDAH.

El estudio de Castellanos (1996a) se resume en el cuadro 1.4.5. La muestra, que es numerosa, es el resultado de una ampliación de la muestra del estudio precedente (Castellanos, 1994). Son aplicables las mismas consideraciones que realizamos sobre el estudio anterior del mismo autor. Por otra parte, nos parece objetable la utilización del volumen cerebral total y del CI como covariables.

Cuadro 1.4.5. Castellanos (1996a)

Castellanos (1996a) diseña un estudio caso-control con el objetivo de

⁶⁹ Las secuencias de inversión-recuperación son secuencias que se inician con un pulso de radiofrecuencia de inversión de 180 grados. Proporcionan un excelente contraste T1 y son particularmente idóneas para los estudios morfométricos encefálicos.

examinar y comparar los volúmenes del encéfalo y de distintas formaciones encefálicas, en los sujetos varones con TDAH y en los sujetos sanos. En el grupo TDAH figuran 57 individuos diagnosticados de TDAH acuerdo con el DSM-III-R. En el grupo control figuran 48 individuos sanos emparejados por edad, peso, altura, estadio de Tanner y lateralidad manual. La edad media y la desviación estándar son de 11,65 y 2,97 años en el grupo TDAH y de 12,03 y 3,06 años en el grupo control. Todos los sujetos son varones. Los criterios de exclusión para el grupo TDAH son: una puntuación inferior a 80 en el WISC-R, evidencia de trastornos médicos o neurológicos al examen médico o la anamnesis, así como de síndrome de la Tourette o cualquier trastorno psiquiátrico del eje I, con excepción del trastorno de conducta leve o moderado del trastorno negativista desafiante. La comorbilidad psiquiátrica del grupo TDAH esta representada por: el trastorno negativista desafiante (20 sujetos), trastorno de conducta leve o moderado (9), el trastorno de pánico leve (2) y los trastornos del aprendizaje del eje II (9).

De los 57 pacientes, 53 habían sido tratados previamente con psicoestimulantes. 50 sujetos del grupo TDAH y 48 sujetos del grupo control habían integrado el anterior estudio de Castellanos (1994).

En un equipo de RM de 1,5 T, se utiliza 2 secuencias SPGR-T1 3D, con particiones de 1,5 mm y 5 mm, axial y sagital respectivamente, ambas con una matriz de 192x256 y FoV de 24 cm. Se utilizó asimismo una secuencia ponderada en T2. La orientación de la cabeza se realiza respecto de la línea infra-órbito-meatal, con la ayuda de 2 cápsulas de vitamina E colocada en ambos meatos auditivos y en el ángulo inferior de la órbita izquierda. Se determinan los volúmenes cerebral y encefálico totales (con una correlación intra-clase de 0,95⁷⁰). Las medidas de las ROI de los ganglios basales

⁷⁰ No se especifica si es intra o inter-observador.

⁷¹ No se refiere la correlación inter-observador.

(núcleos caudado, putamen y globo pálido) se determinan de modo semiautomatizado en las secciones coronales. Los coeficientes de correlación intra e inter-observador fueron: 0,89 y 0,88; 0,85 y 0,84 y 0,85 y 0,82 para los núcleos caudado, putamen y globo pálido, respectivamente. La determinación de las ROI de las regiones prefrontales se realiza en secciones coronales perpendiculares a la línea bicomisural, incluyendo las secciones anteriores a la porción más anterior del cuerpo calloso. La correlación intra-observador es de 0,98⁷¹. Otras ROI determinadas incluyen distintas estructuras temporales, los ventrículos laterales, el cuerpo calloso y los lobulillos cerebelosos. Las correlaciones intra e inter-observador para estas ROI están por encima de 0,86.

Se obtienen los siguientes resultados: (a) una disminución de los volúmenes cerebral y cerebeloso totales en el grupo TDAH; (b) una disminución del volumen de la región frontal anterior derecha, con un índice de asimetría de predominio izquierdo en el grupo TDAH y un índice de asimetría de predominio derecho en el grupo control; (c) una disminución del volumen del núcleo caudado derecho, con simetría volumétrica en el grupo TDAH y con una asimetría de predominio derecho en el grupo control; (d) una disminución del volumen bilateral del globo pálido con un índice de asimetría de predominio izquierdo en el grupo TDAH y un índice de asimetría de predominio derecho en el grupo control; (e) una disminución del volumen del ventrículo lateral izquierdo en el grupo TDAH; (f) un crecimiento bilateral del volumen de los ventrículos laterales con la edad en el grupo control y no en el grupo TDAH y (g) una ausencia en el grupo TDAH del decrecimiento del volumen total de los caudados con la edad que exhibe el grupo control (la diferencia entre las pendientes de ambos grupos no son, sin embargo, estadísticamente significativas). El resultado (a) se obtiene por un análisis de la varianza; los demás, por un análisis de la

covarianza con el volumen cerebral total y la puntuación en prueba de vocabulario del WISC-R (por su alta correlación con el FISQ).

Un análisis de la covarianza con el volumen cerebral total con única covariable entre dos subgrupos de los grupos control y TDAH, con emparejamiento adicional con la puntuación de vocabulario del WISC-R, arrojó los mismos resultados.

Se obtuvieron asimismo las siguientes correlaciones en el grupo TDAH: (a) una correlación positiva entre el volumen cerebral total y el WISC-R; (b) una correlación positiva entre el volumen de las regiones prefrontales izquierda y derecha y el WISC-R y (c) una correlación negativa entre el índice de asimetría del núcleo caudado y las complicaciones prenatal, perinatal e infantil.

Los autores concluyen que estos resultados apoyan la existencia de anomalía del desarrollo que afecta el circuito fronto-estriado derecho en el TDAH.

El estudio de Castellanos (1996b) se resume en el cuadro 1.4.6. Las muestras son de tamaño medio. Los puntos que nos parecen objetables son: (1) la no especificación de los criterios de exclusión; (2) la no especificación de la eventual comorbilidad psiquiátrica adicional; (3) el empleo de un ANCOVA con el volumen cerebral total y una estimación del CI como covariables.

Cuadro 1.4.6. Castellanos (1996b)

Castellanos (1996b) diseña un estudio caso-control con el objetivo de

examinar y comparar los volúmenes de los ganglios basales y la región frontal en el TDAH, en el TDAH con comorbilidad para el síndrome de La Tourette TDAH y en los sujetos sanos. En el grupo TDAH figuran 26 individuos diagnosticados de TDAH acuerdo con el DSM-III-R; en el grupo TDAH con comorbilidad para el síndrome de La Tourette, 14 individuos diagnosticados de ambos trastornos de acuerdo también con el DSM-III-R y en el grupo control, 31 individuos sanos. La edad media y la desviación estándar son de 10,69 y 1,9 años en el grupo TDAH; y de 10,36 y 1,9 años en el grupo TDAH y síndrome de La Tourette y 10,86 y 2,1 años en el grupo control. Todos los sujetos son varones. No se refieren los criterios de exclusión. No se especifica la lateralidad, pero se lleva a cabo un emparejamiento de acuerdo con esta variable. Ningún sujeto había sido tratado previamente con neurolépticos. Una proporción no especificada de los sujetos de ambos grupos TDAH había sido tratada con psicoestimulantes.

En un equipo de RM de 1,5 T, se utilizan 2 secuencias ponderadas en T1 con secciones contiguas de 1,5 mm y 2 mm, sagital y coronal respectivamente, ambas con una matriz de 256x192 y FoV de 24 cm.

Se determina el volumen cerebral total por un procedimiento semi-automatizado (con una correlación intra-clase⁷² de 0,95). Las determinaciones de las ROI de los ganglios basales (núcleos caudado, putamen y globo pálido) son manuales en las secciones coronales. Los coeficientes de correlación intra-clase⁷³ son: 0,89, 0,85 y 0,85 para los núcleos caudado, putamen y globo pálido respectivamente. La determinación de la ROI de la región frontal anterior se realiza en secciones coronales, incluyendo las secciones anteriores a la porción más anterior del cuerpo calloso. La correlación intra-observador es de 0,98⁷⁴.

⁷² No se especifica si es intra o inter-observador.

⁷³ No se especifica si son intra o inter-observador.

⁷⁴ No se refiere la correlación inter-observador.

Se obtienen los siguientes resultados: (a) una disminución del volumen bilateral del globo pálido con un índice de asimetría de predominio izquierdo en el grupo TDAH y en el grupo TDAH con comorbilidad para el síndrome de La Tourette y un índice de asimetría de predominio derecho en el grupo control, (b) unos volúmenes normales para la región frontal anterior y los núcleos caudado y putamen en los grupos TDAH y TDAH con comorbilidad para el síndrome de La Tourette y (c) un volumen cerebral total normal en los grupos TDAH y TDAH con comorbilidad para el síndrome de La Tourette.

Los resultados (a) y (b) se obtienen por un análisis de la covarianza con el volumen cerebral total y una estimación del CI como covariables.

Los autores concluyen que estos resultados (también existen diferencias, aunque estadísticamente no significativas, en las volumetrías de la región frontal anterior y los núcleos caudado y putamen) sugieren que podrían haber diferencias morfométricas más amplias entre el TDAH y el TDAH con comorbilidad para el síndrome de La Tourette.

El estudio de Filipek (1997) se resume en el cuadro 1.4.7. Tiene una muestra pequeña y, a pesar de afirmar que se realiza un emparejamiento por edades, existe una diferencia de 2 años entre las medias de edad de ambos grupos. En ella se incluyen sujetos que no respondieron favorablemente al metilfenidato ni a la dextroanfetamina. Creemos que las conclusiones que se extraen de la comparación de esta submuestra con la submuestra restante del grupo TDAH deben tomarse con cautela debido a su pequeño tamaño.

Cuadro 1.4.7. Filipek (1997)

Filipek (1997) realiza un estudio volumétrico comparando sujetos con diagnóstico de TDAH y controles sanos. Diseñan un estudio caso-control, con un grupo de 15 pacientes diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-III-R sin comorbilidad psiquiátrica (con media y desviación estándar de 12,4 y 3,4 años) y un grupo control (14,4 y 3,4 años), con emparejamiento por edad, CI y lateralidad manual. Todos los sujetos eran varones. Los criterios de exclusión del grupo TDAH son: comorbilidad psiquiátrica de acuerdo con el DSM-III-R, con inclusión de la depresión, la ansiedad, el trastorno de conducta, el trastorno negativista desafiante y los trastornos de aprendizaje. 10 de los sujetos del grupo TDAH habían sido medicados durante al menos 6 meses y se había juzgado que respondían favorablemente al metilfenidato y a la dextroanfetamina. Los 5 restantes no habían respondido favorablemente a estos fármacos, pero sí respondían a otros fármacos que no se especificaban, pero que no eran psicoestimulantes. Controles y pacientes tenían un coeficiente de inteligencia (FSIQ) que estaba por encima de 85.

En un equipo de RM de 1,5 T, utilizan una secuencia coronal potenciada en T2 y una secuencia coronal SPGR-T1 3D, con particiones de 3 mm, una matriz de 256x256 y un FoV de 24 cm. Posteriormente, se reorientan las secciones en un espacio normalizado y se reconstruyen como secciones coronales de 3 mm de grosor. Las regiones anatómicas se definieron en las secciones coronales posicionalmente normalizadas. Las regiones precallosa (prefrontal) y retrocallosa (parietal posterior /occipital) incluyen aquellas secciones anteriores y posteriores al cuerpo calloso, respectivamente. Las regiones pericallosas incluyeron las secciones coronales que rodean al cuerpo calloso y fueron divididas en pericallosa

anterior (frontal/temporal anterior), anterior a la comisura anterior, y pericallosa posterior (anterior parietal/posterior temporal), que comprende las secciones que pasan por la comisura blanca anterior y posteriores. Las regiones pericallosas anterior y posterior se subdividen a su vez en secciones superiores, inferiores y temporales pericallosas de acuerdo con dos líneas que se trazan manualmente: una de ellas conectando la cisura silviana, el surco insular circular superior y el ventrículo lateral súper-lateral; la otra, conectando la cisura silviana, el surco insular circular inferior y el tracto óptico-amígdala-hipocampo. El caudado se divide en cabeza, que corresponde a la porción del mismo localizada en la región pericallosa anterior inferior, y cola, que corresponde a la porción localizada en la región pericallosa inferior posterior. La ínsula se define como el córtex localizado dentro de las regiones pericallosas anteriores y posteriores, extendiéndose entre los extremos de los surcos circulares superior e inferior. Los volúmenes para cada región se calculan en bloque y por las subestructuras componentes. El análisis volumétrico se practica multiplicando el número total del vóxeles de cada estructura por el volumen del vóxel. El análisis volumétrico se realiza sin conocimiento de la identidad ni el resultado de las otras pruebas del sujeto. No se refieren las correlaciones intra ni inter-observador.

En los sujetos con TDAH se observa: (a) una disminución del volumen total y del volumen de cabeza del núcleo caudado izquierdo, con una simetría volumétrica frente a la asimetría de predominio izquierdo del grupo control para el volumen total (un 27 % tenía un volumen izquierdo del núcleo caudado mayor que el derecho, frente a un 67% del grupo control); (b) una disminución del volumen de la región antero-superior (frontal) derecha y de las sustancia blanca de la misma y una tendencia a la disminución del volumen región antero-superior izquierda ($p < 0,06$); (c)

una disminución del volumen de ambas regiones antero-inferiores; (d) una tendencia a la disminución del volumen total ($p < 0,07$) y una disminución del volumen de la sustancia blanca de ambas regiones parieto-occipitales (retrocallosas) y (e) una tendencia a la disminución del volumen global de la sustancia blanca ($p < 0,09$).

En los sujetos TDAH no-respondedores a los fármacos estimulantes (metilfenidato o dextroanfetamina) se observa: (a) una disminución del volumen bilateral de la sustancia blanca retrocallosa (respecto del grupo control) y (b) una asimetría de predominio derecho de los núcleos caudados.

En los sujetos TDAH respondedores se observa: (a) una tendencia a la disminución volumen del córtex ántero-superior izquierdo ($p < 0,08$) respecto del grupo control y (b) una simetría volumétrica de los núcleos caudados.

Filipek concluye que sus hallazgos son concordantes con los modelos que implican unas funciones fronto-estriatales y parietales anormales en el TDAH. Asimismo, sostienen que los resultados apoyan la existencia de un posible sustrato anatómico en la respuesta a la medicación estimulante.

El estudio de Mataró (1997), reseñado en el cuadro 1.4.8, tiene una muestra pequeña y no aporta información clara sobre la eventual comorbilidad en el grupo TDAH. La variable anatómica estudiada es el área de una sección axial de los núcleos caudados, como en Hynd (1993), y no directamente el volumen de los mismos. Tal como comentamos en el estudio de Hynd, creemos que el volumen es una variable que a priori resulta más relevante en un estudio cuyo objetivo es examinar las bases neuroanatómicas del TDAH e intentar relacionarlas con los déficit neuropsicológicos. Creemos

que es un defecto del estudio el que la lateralidad no esté especificada ni controlada. También nos parece excesiva la diferencia de 11 puntos porcentuales en el porcentaje de varones entre ambos grupos.

Cuadro 1.4.8. Mataró (1997)

Mataró (1997) investiga las anomalías estructurales de los ganglios basales y su relación con los déficit neuropsicológicos. Para ello, diseñan un estudio caso-control de 11 adolescentes con TDAH, 8 varones y 3 mujeres, diagnosticados de acuerdo con el DSM-III-R, con el empleo de la prueba de Conners (Gollete, 1978) para profesores y una encuesta familiar, y 19 controles sanos, 16 varones y 3 mujeres. La edad media y la desviación estándar del grupo TDAH son de 14,6 y 0,5 años. Para el grupo control son de 14,8 y 0,7 años. Ningún sujeto estaba recibiendo psicotropos. Se consideraron criterios de exclusión un coeficiente de inteligencia en el WAIS⁷⁵ inferior a 80 y un antecedente clínico de lesión encefálica.

En un equipo de RM de 1,5 T, utilizan una secuencia inversión-recuperación (IR) 2D, con 15 secciones contiguas de 5 mm de grosor y un espacio inter-corte de 2,5 mm, con una matriz de 256x128 y un FoV de 24 cm. Las secciones axiales son paralelas al plano bicomisural. Las mediciones de los núcleos caudados se realizan de modo semiautomatizado con determinación de las ROI en la sección axial que mostraba más claramente las cabezas de ambos núcleos caudados y el hemisferio posterior del cuerpo calloso. En dicha sección, 2 investigadores que desconocen las características del sujeto determinan el área de la cabeza de ambos núcleos caudados y el área encefálica total. Las correlaciones inter-observador son 0,91, 0,89 y 0,98 para el núcleo caudado izquierdo, el núcleo caudado derecho y el área encefálica total.

⁷⁵ WAIS es el acrónimo inglés de “Wechsler Adult Intelligence Scale”.

Los resultados evidencian un área menor de la sección encefálica total y un área superior de la cabeza de ambos núcleos caudados (aunque el área de la cabeza del derecho es la única variable de las 3 estadísticamente significativa) en el grupo TDAH respecto del grupo control. Aunque no se hallaba una diferencia estadísticamente significativa en los patrones de asimetría entre ambos grupos, el patrón de asimetría de la cabeza de los núcleos caudados mayoritario era de predominio derecho (área derecha mayor que área izquierda) en el grupo de TDAH de predominio izquierdo en el grupo control. El error alfa (error de tipo I) se estableció en 0,01.

El grupo TDAH obtiene peores resultados en tres pruebas de atención: en una versión en grabación de audio de la prueba PASAT (“Pace Auditory Serial Addition Test”)⁷⁶, en la prueba CPT (“Continuos Perfomance Test”)⁷⁷ y en la prueba de Brown-Peterson⁷⁸. También obtiene peores resultados en una prueba de función frontal, la prueba de fluencia fonética. Las medidas neuropsicológicas también se analizaron utilizando un ANCOVA de 1 vía con el CI como covariable: después de la covariación se obtuvieron diferencias significativas para las pruebas PASAT y CPT.

En el grupo control, el área del núcleo caudado derecho, así como el área del núcleo caudado izquierdo, se correlacionan significativamente con peores resultados en el CPT y mayor puntuación en la prueba de Connors para profesores. En el grupo TDAH se determina una correlación positiva entre el área del núcleo caudado izquierdo y el tiempo empleado en resolver la tarea de la Torre de Hanoi (“Tower of Hanoi task”)⁷⁹. Para ambos grupos combinados: (a) el área del núcleo caudado derecho se correlaciona positivamente con la puntuación en la prueba de Connors para

⁷⁶ Es una prueba de atención. Gronwald (1981, citado en Mataró, 1997).

⁷⁷ Es una prueba de atención. Se empleó una versión adaptada (Taylor, 1991, citado en Mataró, 1997).

⁷⁸ Es una prueba de atención. Se empleó una versión adaptada (Pujol, 1992, citado en Mataró, 1997).

⁷⁹ Es una prueba neuropsicológica de la función frontal. Se empleó una versión adaptada (Borys, 1982, citado en Mataró, 1997).

⁸⁰ Es una prueba de memoria (Rey, 1959, citado en Mataró, 1997).

⁸¹ Es una prueba de memoria (Rey, 1964, citado en Mataró, 1997).

profesores y negativamente con una versión en grabación de audio de la prueba PASAT, con la tarea de Brown-Peterson y con la tarea de las figuras complejas de Rey-Osterrieth⁸⁰ y (b) el área del núcleo caudado izquierdo se correlacionaba positivamente con la puntuación en el prueba de Conners para profesores y negativamente con la tarea de Brown-Peterson y con la prueba AVLT⁸¹ (“Auditory-Verbal Learning Test”).

Mataró et al comentan que los resultados observados sugieren que existe una disfunción hemisférica bilateral de predominio derecho en el TDAH. Asimismo, sostienen que los resultados del estudio apoyan la implicación del núcleo caudado en los déficit neuropsicológicos y los problemas conductuales del TDAH.

El estudio de Semrud-Clikeman (2000) se resume en el cuadro 1.4.9. La muestra es pequeña. Es una submuestra del estudio previo de Filipek (1997), en el que sólo se incluyen los sujetos que reciben y responden favorablemente al metilfenidato, ya que en dicho estudio se detectaron anomalías neuroanatómicas en relación con la buena o mala respuesta al metilfenidato. Hay que destacar que está únicamente integrado por varones de raza blanca diagnosticados de TDA/H (trastorno por déficit de atención con hiperactividad) de acuerdo con el DSM-III-R, por lo que se ha ser cauteloso en la generalización a la población TDAH diagnosticada de acuerdo con el DSM-IV (o DSM-IV-TR). Por otra parte, no se especifica la lateralidad ni se refiere que esté controlada. Finalmente, creemos que es un defecto del estudio la diferencia en las edades medias de las 2 muestras.

Cuadro 1.4.9. Semrud-Clikeman (2000)

Semrud-Clikeman (2000) estudia la relación entre las determinaciones neuropsicológicas de atención sostenida e inhibición y las anomalías anatómicas del núcleo caudado y la región frontal en pacientes varones con TDAH. Diseña un estudio caso-control con un grupo de 10 pacientes varones con TDAH (8-17 años) que cumplieran los criterios del DSM-III-R⁸² y los criterios del TDA/H del DSM-III, determinados por entrevista clínica con la parrilla K-SADS y un grupo de 11 controles sanos (varones de 9-18 años), emparejados por edad y FSIQ. Las edades medias y desviaciones estándar eran de 12,9 y 3,4 años en el grupo TDAH y de 15,1 y 3,2 años en el grupo control. Todos los sujetos del grupo TDAH son acentuadamente diestros, están medicados desde hace 6 meses y responden favorablemente al metilfenidato. Todos los sujetos participantes de ambos grupos se extrajeron de un estudio anterior (Filipek, 1997), de donde se obtuvieron las volumetrías por RMe. Son criterios de inclusión (para ambos grupos): nacimiento resultante de un embarazo y parto normales, historia médica normal, examen neurológico normal, ser marcadamente diestro y tener puntuaciones superiores a 85 en FSIQ, VIQ⁸³ y PIQ⁸⁴. Se consideran criterios de exclusión (para ambos grupos): los trastornos del aprendizaje o la comorbilidad psiquiátrica determinada por entrevista clínica con el empleo del K-SADS.

En un equipo de RM de 1,5 T, utilizan una secuencia piloto potenciada en T1 sagital, una secuencia potenciada en T2 coronal y una secuencia SPGR-T1 3D, con particiones de 3 mm, una matriz de 256x256 y un FoV de 24 cm. Posteriormente, se reorientan las secciones en el espacio de Talairach y se reconstruyen como secciones coronales de 3 mm de grosor.

⁸² DSM-III-R es el acrónimo inglés de “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3ª. ed. Revisada” (American Psychiatric Association, 1987).

⁸³ Acrónimo inglés de coeficiente de inteligencia verbal.

⁸⁴ Acrónimo inglés de “performance intelligence quotient”.

Las mediciones se realizan por un observador que desconoce la identidad y los resultados de las otras pruebas del sujeto. No se refieren las correlaciones intra ni inter-observador.

La determinación de las regiones de interés (ROI) se realiza como en Filipek (1997).

En las volumetrías por RMe, en el grupo con TDAH, encuentran: (a) una disminución del volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo y (b) una disminución del volumen de la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho. En las pruebas neuropsicológicas, el grupo con TDAH obtiene peores resultados en la prueba de comprensión de lectura, en las dos escalas de trastornos de internalización y de trastornos de externalización de la prueba CBCL⁸⁵, en todas medidas del “Stroop test”⁸⁶, en la mayoría de las tareas RAN⁸⁷ y RAS⁸⁸ y en el WCST⁸⁹. Las relaciones halladas entre los datos volumétricos y los resultados de las pruebas neuropsicológicas son los siguientes: (a) un análisis de regresión de la escala de externalización de la prueba CBCL y el volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo mostró una relación significativa, los volúmenes menores relacionándose con peores resultados; (b) un ANOVA de una vía de la asimetría del núcleo caudado (de predominio izquierdo) resultó en un hallazgo significativo para el factor de internalización de la prueba CBCL; (c) un análisis de regresión del “Stroop test” y la asimetría del núcleo caudado explicaba el 22% de la varianza para colores, el 34% de la

⁸⁵ CBCL es una prueba de valoración de la conducta global completada por los padres del niño. Sus principales escalas incluyen los trastornos de internalización (tristeza, ansiedad, desatención) y los de externalización (hiperactividad, conductas agresivas, trastornos de conducta) (Achenbach, 1990, citado en Semrud-Clikeman, 2000).

⁸⁶ El “Stroop test” o prueba de Stroop es una prueba que mide la capacidad para inhibir respuestas a estímulos concurrentes, comúnmente utilizada en la valoración neuropsicológica del TDAH (Golden, 1990, citado en Semrud-Clikeman, 2000).

⁸⁷ Acrónimo inglés de “Rapid Alternating Naming”. Es una prueba que mide la atención sostenida (Denckla, 1974, citado en Semrud-Clikeman, 2000).

⁸⁸ Acrónimo inglés de “Rapid Alternating Stimulus”. Es una prueba que mide la atención sostenida (Denckla, 1974, citado en Semrud-Clikeman, 2000).

⁸⁹ Acrónimo inglés de “Wisconsin Card Sorting Test”, que es una prueba de flexibilidad cognitiva (Grant, 1990, citado en Semrud-Clikeman, 2000).

varianza para palabras y el 31% de la medida de interferencia; (d) un análisis de la regresión mostró una relación significativa entre los valores en la escala de externalización de la prueba CBCL y el volumen de la sustancia blanca de ambas regiones prefrontales total (a mayores puntuaciones, menores volúmenes); y (e) un análisis de regresión del tiempo para la tarea RAN para colores y el volumen de la sustancia blanca de ambas regiones prefrontales explicaba en 29,8 % de la varianza (a más tiempo, menores volúmenes).

Los autores concluyen que los resultados en atención sostenida e inhibición se relacionan con las volumetrías de la sustancia blanca de las regiones prefrontales, de ambos núcleos caudados y con la asimetría de los núcleos caudados.

El estudio de Pueyo (2000) se resume en el cuadro 1.4.10. La muestra es la misma que la de Mataró (1997) y, como aquella, es pequeña. Tal como comentamos respecto del estudio de Mataró, la diferencia de 11 puntos porcentuales en el porcentaje de varones entre ambos grupos es excesiva. Tampoco se especifica ni se controla la lateralidad. Asimismo, existen, desde nuestro punto de vista, algunas deficiencias metodológicas. No existe una definición de la ROI del núcleo caudado. Por otra parte, las secuencias empleadas no son las óptimas, ya que presentan un grosor y espacio inter-corte excesivos, que pueden producir efectos de volumen parcial (con la consecuente mala delimitación de las estructuras anatómicas). Finalmente, objetamos la normalización de las medidas respecto del volumen cerebral total.

Cuadro 1.4.10. Pueyo (2000)

Pueyo (2000) realiza un estudio caso-control con el objetivo de investigar las asimetrías cerebrales en los pacientes con TDAH. El grupo control está integrado por 19 adolescentes. El grupo TDAH está formado por 11 pacientes diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-III-R , en el cual se excluyó a aquellos sujetos con antecedentes psiquiátricos, daño cerebral, enfermedad neurológica y una puntuación en la escala total del WAIS inferior a 80. Se empleó la escala de Conners para profesores⁹⁰ y una entrevista estructurada familiar para los padres. La edad media y la desviación estándar es de 14,6 y 0,5 años en el grupo TDAH y de 14,8 y 0,7 años en el grupo control.

En un equipo de RM de 1,5 T, se utilizaron secuencias IR-T1 (inversión-recuperación potenciadas en T1) axiales, coronales y sagitales de 5 mm de grosor, con un espacio inter-corte de 2,5 mm, matrices de 256x192 y FoV de 24 cm. El análisis de las regiones de interés se realizó por un método semiautomatizado en las secciones coronales. La primera sección coronal se situó a 4 mm de la comisura blanca anterior. Sobre las 7 secciones coronales más anteriores se determinaron los volúmenes de la región frontal. Los volúmenes se obtuvieron mediante la multiplicación del área de cada ROI por 7,5 mm (5 mm de grosor de la sección más 2,5 mm de espacio inter-corte). Para controlar la variabilidad interindividual en el tamaño del cerebro las medidas de las ROI se normalizaron. La normalización se realizó mediante la división del valor de las ROI por el volumen cerebral total. No se refieren las correlaciones intra ni inter-observador.

Los resultados mostraron un patrón de asimetría del núcleo caudado de predominio derecho en el 73 % de los sujetos del grupo TDAH y un patrón

⁹⁰ Goyette (1978).

de asimetría de predominio izquierdo en el 68% del grupo control. En el análisis estadístico con la prueba X² (ji cuadrado) las diferencias en las proporciones son estadísticamente significativas. En los sujetos normales hay una tendencia hacia un lóbulo frontal derecho mayor que el izquierdo, al revés de lo que ocurre en el grupo TDAH. Sin embargo, la tendencia antedicha no alcanza significación estadística ($p=0,052$) En un subgrupo de pacientes con TDAH más grave (sujetos que sobrepasaban la puntuación 38 en la escala de Conners para profesores, que representa la mediana grupal), se detecta una disminución del volumen frontal derecho respecto del grupo control ($U=18,0$; $p=0,036$), con un patrón de asimetría de predominio izquierdo ($p=0,0059$).

Pueyo concluye que el TDAH se asocia a anomalías fronto-estriatales que pueden ser explicadas como una alteración del desarrollo neurológico, concretamente, como una alteración en la “poda” neuronal que trasfiere las funciones de atención de los ganglios basales a las regiones frontales.

El estudio de Castellanos (2001), que se resume en el cuadro 1.4.11, dispone de una muestra amplia. Los hallazgos son discordantes con aquellos previamente reportados por el mismo grupo en sujetos varones (Castellanos, 1994; 1996a). Las diferencias metodológicas en la determinación de los volúmenes cerebral, cerebeloso y de las regiones prefrontales que señalan los autores podrían contribuir a explicar las discrepancias. El hecho de que la muestra se escogiera para que fuera comparable con la muestra de varones del estudio de Castellanos (1996a), tal como se describe en Sharp (1999), puede suponer una fuente de sesgo. Por la razón antedicha, la comorbilidad psiquiátrica de la muestra es alta como en Castellanos (1996a). Existe asimismo heterogeneidad en cuanto a

la medicación para el TDAH. Finalmente, el empleo del volumen cerebral total como covariable no nos parece indicado, tal como ya señalamos con anterioridad.

Cuadro 1.4.11. Castellanos (2001)

Castellanos (2001) diseña un estudio caso-control con el objetivo de examinar y comparar los volúmenes del encéfalo y de distintas formaciones encefálicas, en los sujetos de sexo femenino con TDAH y en los sujetos sanos del mismo sexo. Se conjetura, como hipótesis para ser contrastada, la presencia en los sujetos de sexo femenino diagnosticados de TDAH de las mismas anomalías volumétricas detectadas en los sujetos varones con TDAH. En el grupo TDAH figuran 50 individuos de sexo femenino diagnosticados de TDAH tipo combinado de acuerdo con el DSM-IV. En el grupo control figuran 50 individuos sanos del mismo sexo emparejados por edad, peso, altura, estadio de Tanner y lateralidad manual. La edad media y la desviación estándar son de 9,7 y 2,6 años en el grupo TDAH y de 10 y 2,5 años en el grupo control. Se excluyeron aquellos sujetos con una puntuación inferior a 80 en el WISC-R, evidencia de trastornos médicos o neurológicos al examen médico o la anamnesis, así como de síndrome de La Tourette o cualquier otro trastorno psiquiátrico del eje I que requiera tratamiento con medicación. De los 50 pacientes, 35 habían sido tratados previamente con psicoestimulantes.

En un equipo de RM de 1,5 T, se utiliza 2 secuencias ponderadas en T1. Una de ellas es una secuencia volumétrica SPGR-T1 3D, con particiones de 1,5mm y 2 mm, axial y coronal respectivamente, con una matriz de 192x256 y FoV de 24 cm. Se utilizó asimismo una secuencia ponderada en T2. La orientación de la cabeza se realiza respecto de la línea infra-órbito-

meatal, con la ayuda de 2 cápsulas de vitamina E colocadas en ambos meatos auditivos y otra en el ángulo inferior de la órbita izquierda. Se determinan automatizadamente los volúmenes cerebral y cerebeloso totales. Los coeficientes de correlación intra-clase⁹¹ son de 0,98 y 0,99 respectivamente. Las medidas de las ROI de los núcleos caudado y globo pálido se determinan de modo semiautomatizado en las secciones coronales. Los coeficientes de correlación intra-observador son de 0,88 y 0,85 para el núcleo caudado y el globo pálido, respectivamente. Los coeficientes inter-observador son de 0,87 y 0,82 para el núcleo caudado y el globo pálido, respectivamente. La determinación de los volúmenes del vermis y de los lobulillos postero-inferiores del vermis se realiza de un modo semiautomatizado en los 3 planos. La correlación inter-observador es de 0,95 y la intra-observador es de 0,97.

Se obtienen los siguientes resultados en el grupo TDAH: (a) una disminución del volumen cerebral total, que perdía significación estadística después del análisis de la covarianza con los resultados de la prueba de vocabulario del WISC-R; (b) una disminución del volumen de los lobulillos postero-inferiores del vermis cerebeloso, tras un análisis de la covarianza con los resultados de la prueba de vocabulario del WISC-R y el volumen cerebral total; (c) una disminución del volumen del núcleo caudado izquierdo, tras un análisis de la covarianza con los resultados de la prueba de vocabulario del WISC-R y el volumen cerebral total; (d) una disminución del volumen del núcleo caudado derecho, del globo pálido izquierdo, de la región frontal izquierda y del hemiserebelo derecho, así como los hallazgos descritos en (a), (b) y (c) cuando se realizaba un análisis de la varianza en lugar del análisis de la covarianza ; (e) una

⁹¹ No se especifica si son intra o inter-observador.

correlación negativa entre el volumen cerebral total y la escala de problemas de atención “Child Behaviour Checklist⁹²”; (f) una correlación positiva entre el volumen cerebral total y el FSIQ; (g) una correlación positiva entre el volumen del vermis postero-inferior y la puntuación en la “Children’s Global Assessment Scale⁹³” y (h) una correlación negativa entre el volumen del vermis postero-inferior y la puntuación en la escala de ansiedad y depresión de la “Child Behaviour Checklist”

Los autores concluyen que estos confirman las anomalías volumétricas del vermis postero-inferior y sugieren que las relaciones del vermis postero-inferior con los circuitos fronto-estriados deben ser estudiadas.

El estudio de Overmeyer (2001) se resume en el cuadro 1.4.12. Tiene una muestra pequeña e integrada únicamente por varones, heterogénea respecto de la medicación para el TDAH y con una comorbilidad psiquiátrica importante (5 de los 18 sujetos del grupo TDAH). Existe, además, una disparidad notable en el porcentaje de zurdos en ambos grupos (47% en el grupo TDAH y 7% en el grupo control). Por las razones comentadas con anterioridad, objetamos la inclusión como covariable del volumen total de la sustancia gris en el modelo lineal. Por otra parte, el hecho de exigir el cumplimiento de los criterios diagnósticos de TDAH según el DSM-IV, de los del trastorno hiperactivo según el ICD-10 y de los del fenotipo refinado del TDAH según Swanson (1998a), si bien por una parte homogeniza la muestra, por otra, dificulta la generalización de los resultados.

⁹² CBCL es una prueba de valoración de la conducta global completada por los padres del niño (Achenbach, 1983, en Castellanos, 2001).

⁹³ Shaffer (1983).

Cuadro 1.4.12. Overmeyer (2001)

Overmeyer (2001) diseña un estudio caso-control con el objetivo de examinar los volúmenes del encéfalo y de distintas formaciones encefálicas en el TDAH, con el empleo de un método de morfometría computerizada. El grupo TDAH está integrado 18 sujetos, 15 de ellos varones, diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV que también cumplen los criterios del trastorno hiperactivo de acuerdo con el ICD-10. Todos ellos cumplen además los criterios del fenotipo refinado del TDAH tal como fue definido por Swanson (1998a). Los sujetos del grupo control eran 15, 14 de ellos varones, emparejados por edad, sexo, altura, peso, perímetro craneal y lateralidad manual. 4 de ellos eran hermanos del grupo TDAH. Las edades media y las desviaciones estándar fueron 10, 4 y 1,7 años para el grupo TDAH y 10,3 y 2,2 años para el grupo control. Había 7 zurdos en el grupo TDAH y 1 en el grupo control. Se excluyeron los sujetos con ansiedad, trastorno del estado de ánimo y trastorno del aprendizaje. 5 sujetos presentaban comorbilidad psiquiátrica. Todos los sujetos tenían un FSIQ superior a 70.

En un equipo de RM de 1,5 T, se utiliza una secuencia FSE-DP-T2⁹⁴ sagitales, con secciones de 3 mm, un FoV de 22 cm y una resolución en el plano axial de 0,86 mm. Se realiza una segmentación automatizada del encéfalo en sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefalorraquídeo para proceder seguidamente a su transformación en el espacio estereotáxico de Talairach. Como plantilla de transformación se emplea la construida a partir de 5 conjuntos de imágenes ponderadas en DP (densidad protónica)

⁹⁴ FSE-T2 es una secuencia de la familia “fast spin echo” ponderada en T2 (remítanse al epígrafe 1.1.2). Las secuencias FSE se caracterizan por emplear un tren de ecos (“echo train”), que consiste en diferentes pulsos de radiofrecuencia de 180 grados para refasar la señal, en el transcurso de un mismo TR, para acortar el tiempo de la secuencia.

correspondientes a otros tantos sujetos del grupo control. Se aplica una metodología de morfometría computerizada. Se refieren medidas de fiabilidad del procedimiento en la bibliografía.

Se obtienen los siguientes resultados para el grupo TDAH: (a) una disminución de los volúmenes de la sustancia gris en la circunvolución frontal superior derecha, la circunvolución cingular posterior derecha, el córtex retro-esplénico, el putamen derecho y el globo pálido derecho e izquierdo (b) una disminución del volumen de la sustancia blanca en diferentes regiones, mayoritariamente ubicadas en el hemisferio izquierdo, rostralmente al fascículo córtico-espinal y superiormente respecto de los ganglios basales y (c) no se aprecian alteraciones volumétricas estadísticamente significativas del volumen cerebral total.

Overmeyer concluye que sus hallazgos apoyan la hipótesis que en el TDAH están afectadas las redes de atención, como las descritas por Posner (1990) y Mesulam (1990).

El estudio de Schrimsher (2002) se resume en el cuadro 1.4.13. A diferencia de los estudios precedentes, no es un estudio caso-control. Investiga la relación de la asimetría del caudado y la severidad de los rasgos de inatención e hiperactividad/impulsividad en la población normal. Como ya señalan los autores, la secuencia empleada no es la óptima para un estudio volumétrico, debido a la variación del grosor de la secuencia en los distintos individuos (con la consiguiente variabilidad del efecto de volumen parcial). Dicha secuencia se escogió en aras de su brevedad. Por otra parte, los resultados no pueden extrapolarse sin más a la población TDAH, puesto que la muestra examinada es representativa únicamente de la población normal.

Cuadro 1.4.13. Schrimsher (2002)

Schrimsher diseña un estudio con una muestra de 27 sujetos de la población general para contrastar la hipótesis de que las diferencias en dimensiones y simetría de los núcleos caudados se relacionan con la desatención, hiperactividad e impulsividad en un contínuum que se extiende desde los sujetos asintomáticos a los sujetos con TDAH. Los sujetos son una muestra de 27 individuos extraída de la población normal (voluntarios familiares de pacientes pediátricos oncológicos), con 12 niñas y 15 niños, de 7 a 16,6 años de edad (con una edad media de 11,1 años y una desviación estándar de 3 años) y con un rango de puntuación de 81 a 129 en el WISC-III, de entre los cuales 25 eran diestros y 2 zurdos.

Los padres responden la escala de Likert para cada uno de los síntomas de desatención e hiperactividad-impulsividad del DSM-IV. La escala de Likert otorga a cada síntoma un valor entre 0 (“absolutamente falso”) y 6 (“muy cierto”), pasando por un valor intermedio 3 (“algo cierto”). Los valores sumados de cada síntoma de desatención dan un valor total para una escala de inatención. Los valores sumados de los síntomas de hiperactividad/impulsividad dan un valor total para una escala de hiperactividad/impulsividad. Los padres cumplimentan también la versión para padres del “Child Behaviour Checklist”.

En un equipo de RM de 1,5 T, se utiliza una secuencia SPGE-T1 3D sagital, con particiones entre 2,3 y 3 mm, matriz de 256x192 y FoV de 22-24 cm. La posición de la cabeza se normalizó en el plano sagital con el uso de un láser sobre el nasión. El volumen del núcleo caudado se obtiene sobre las secciones sagitales con el empleo de un método semi-automatizado. Las porciones incluidas del núcleo caudado se extienden

desde la cabeza, rostralmente, hasta la porción del cuerpo del caudado superior al núcleo pulvinar del tálamo. Toda extensión caudal de la cola del caudado no se mide por que no puede visualizarse de un modo consistente. Si en un sujeto no podía separarse la porción más medial e inferior de la cabeza del caudado del núcleo accumbens, la parte más ventral de la comisura blanca anterior se emplea como límite. El volumen del caudado se obtiene multiplicando el valor de cada área por el grosor de la sección y por el área del píxel. La correlación inter-observador es de 0,86. El índice de asimetría de los caudados se determina como el logaritmo del volumen del caudado izquierdo menos el logaritmo del volumen del caudado derecho: $IA = \log(\text{vol ci}) - \log(\text{vol cd})$. Las medidas se hacen sin conocimiento del resultado de las otras pruebas.

Un niño, como resultado de las pruebas del presente estudio, fue diagnosticado de TDAH.

El resultado del índice de asimetría indica un predominio izquierdo, pero el intervalo de confianza incluye la simetría volumétrica y la asimetría de predominio derecho. El análisis de regresión múltiple muestra que el grado de asimetría del caudado (derecho sobre izquierdo) predice significativamente el grado de severidad en la escala de desatención ($p=0,015$), explicando el 17,1% de la varianza en desatención sobre las variables demográficas (edad y sexo) y de internalización de problemas, que conjuntamente predicen el 28,9% de la varianza. El grado de asimetría del caudado sólo predice, en cambio, el 4,3% de la varianza en hiperactividad/impulsividad.

Los autores concluyen que estos hallazgos son congruentes con los modelos neuroanatómicos de atención que enfatizan una alteración lateralizada de los sistemas estriado-prefrontales. Asimismo, sostienen que estos resultados apoyan el punto de vista que el TDAH es un extremo de

un contínuum de conductas presentes en distintos grados en la población normal.

El estudio de Castellanos (2002b), que se resume en el cuadro 1.4.14, destaca frente a todos los otros por su gran muestra, que permite analizar submuestras (pacientes TDAH medicados y no medicados) con una mayor potencia estadística. Ciertamente los hallazgos no pueden interpretarse, como ya señalan los autores, como una refutación de la hipótesis que involucra los circuitos fronto-subcorticales en el TDAH. Es más, creemos que la distinta curva de desarrollo que exhiben los núcleos caudados en el grupo TDAH es una evidencia a favor de la implicación de los mismos en las bases neurobiológicas del TDAH y, por ende, de los circuitos fronto-subcorticales. Sería interesante, por otra parte, conocer si el patrón de asimetría de los núcleos caudados se normaliza con la edad, dato que no reportan los autores. Por otra parte, si bien los resultados apoyan la hipótesis que la medicación no es la causante de las anomalías anatómicas en la población TDAH, es de difícil interpretación la disminución del volumen de la sustancia blanca cerebral en el grupo TDAH no medicado frente al medicado.

Finalmente, nos parece objetable la alta comorbilidad psiquiátrica del grupo TDAH y el empleo del volumen cerebral total y de una estimación del CI como covariables en el ANCOVA.

Cuadro 1.4.14. Castellanos (2002b)

Castellanos diseña un estudio tipo caso-control, realizado entre el 1991 y

el 2001, con el objetivo de comparar diversos volúmenes de estructuras encefálicas en la RM inicial y examinar su cambio a lo largo del tiempo en pacientes de ambos sexos, medicados y no medicados.

El grupo de los pacientes está integrado por 87 sujetos de sexo masculino (edad media de 10,5 años; desviación estándar, 3,1 años; rango, 5,1-18,4 años) y 63 sujetos de sexo femenino (edad media de 9,4 años; desviación estándar, 2,6; rango, 5,3-16 años). Todos los sujetos del grupo de pacientes han sido diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV. Son criterios de exclusión un CI inferior a 80, evidencia de trastornos médicos o neurológicos por historia clínica o examen físico, trastorno de La Tourette o cualquier otro trastorno psiquiátrico del eje I que requiera tratamiento con medicación al inicio del estudio. El grupo de los controles esta formado por 56 sujetos de sexo femenino (10 años de edad media y 2,6 de desviación estándar; rango, 5,2 -16,1 años) y 83 sujetos de sexo masculino (10,9 años de edad media y 2,6 de desviación estándar; rango, 4,5-19 años), todos ellos voluntarios sanos, que se emparejan por edad y sexo al grupo TDAH.

A todos los sujetos se les realiza una RM con un equipo de 1,5 T, con el empleo de secuencias SPGE-T1 3D axiales y coronales de 1,5 y 2 mm de grosor respectivamente, con una matriz de 256x192 y un FoV de 24 cm. Se obtuvieron asimismo imágenes ponderadas en T2. El posicionamiento de la cabeza se normaliza de acuerdo con el procedimiento descrito en un estudio previo (Castellanos, 1994). Las imágenes se segmentaron con el empleo de un método enteramente automatizado. Se refieren medidas de fiabilidad del procedimiento en la bibliografía.

Se obtienen los siguientes resultados: (a) los sujetos del grupo TDAH tienen menores volúmenes encefálicos en todas las regiones (cerebral total, cerebeloso total, frontal, temporal, parietal, occipital y bilateral total de los

núcleos caudados) no ajustados y ajustados si procedía por las respuestas en la prueba de vocabulario del WISC⁹⁵, medicación, peso, talla y lateralidad manual ; (b) las diferencias volumétricas entre el grupo TDAH y el grupo control, desaparecen en todas las regiones excepto en el cerebelo cuando se ajustan con el volumen cerebral total (determinadas por análisis de la covarianza de 2 vías); (c) los sujetos del grupo TDAH previamente no medicados tienen menores volúmenes cerebral total y cerebeloso total y de la sustancia gris temporal respecto del grupo control; (d) los sujetos del grupo TDAH previamente no medicados tienen menor volumen de la sustancia blanca total que los sujetos del grupo TDAH medicados y los sujetos del grupo control; (e) los sujetos del grupo TDAH previamente medicados presentan una disminución de los volúmenes de la sustancia gris total y de la sustancia gris de los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, del núcleo caudado bilateral total, del cerebelo y del cerebro respecto del grupo control; (f) las anomalías volumétricas del grupo TDAH persisten con el transcurso de los años, a excepción de los volúmenes de los núcleos caudados, cuyas diferencias entre los pacientes y los controles desaparecen durante la adolescencia (determinadas por análisis estadístico longitudinal con empleo de un modelo cúbico); (g) una vez ajustados por el volumen cerebral sólo permanecían significativamente menores los volúmenes de los núcleos caudados y el cerebelo (determinado por análisis estadístico longitudinal con empleo de un modelo cúbico); (h) los volúmenes de la sustancia gris de los lóbulos frontales y temporales y los volúmenes de los núcleos caudados y del cerebelo se correlacionan significativa y negativamente con las medidas de severidad clínicas y las realizadas a los padres en el grupo TDAH; y (i) los resultados en la prueba de vocabulario del WISC se correlacionaba

⁹⁵ Acrónimo inglés de "Wechsler Intelligence Scale for Children". Se emplearon el WISC-III (Wechsler 1991) y el WISC-R (1974) en distintos subgrupos de pacientes.

significativamente con los volúmenes en el grupo TDAH y con los volúmenes de la sustancia gris y de la sustancia blanca frontales y occipitales y el volumen cerebeloso total en el grupo control.

Los autores concluyen que los resultados descritos sugieren que las influencias genéticas y/o ambientales tempranas son fijas, no progresivas y no están relacionadas con el tratamiento estimulante.

El estudio de Mostofsky (2002) se reseña en el cuadro 1.4.15. La muestra es pequeña y limitada a varones. No se especifica si existen diferencias significativas en la lateralidad entre ambos grupos.

Cuadro 1.4.15. Mostofsky (2002)

Mostofsky (2002) diseña un estudio caso-control para comparar los lóbulos cerebrales y las regiones sublobares funcionalmente relevantes (p. ej., la región prefrontal), definidos de acuerdo con referencias cisurales y sulcales en el espacio estereotáxico de Talairach, entre pacientes diagnosticados de TDAH y controles sanos. El grupo de los pacientes está integrado por 12 sujetos, todos varones, entre 8,1 y 13,8 años (media de edad de 10,1 años), diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV. 10 de los sujetos estaban medicados con estimulantes. El grupo de control está integrado por 12 voluntarios sanos emparejados por sexo y edad (media de edad 10,2 años).

Se consideran criterios de exclusión del grupo TDAH: la comorbilidad neurológica (incluido el síndrome de La Tourette) y la coexistencia de un trastorno de conducta, del estado de ánimo, de ansiedad generalizado, de

ansiedad de separación, obsesivo-compulsivo o de lectura.

En un equipo de RM de 1,5 T, se utiliza una secuencia SPGE-T1 3D con particiones de 1,5 mm, matriz 256x128 y FoV (campo de visión) de 20-24 cm. Se realizan otras secuencias ponderadas en T1 y T2. El tejido encefálico es segmentado en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo por un método automático (Reiss, 1998, citado en Mostofsky, 2002). El encéfalo se divide en lóbulos cerebrales, región subcortical, tronco encefálico y cerebelo de acuerdo con una retícula definida en el espacio estereotáxico de Talairach para estudios pediátricos (Kaplan, 1997, citado en Mostofsky, 2002; Kates, 1999, citado en Mostofsky, 2002). Para el presente estudio se utilizan el volumen cerebral total, los volúmenes lobares y las subdivisiones del lóbulo frontal. Cuatro grandes referencias se utilizan para subdividir el lóbulo frontal: la cisura central, la cisura precentral, el ramo ascendente de la cisura de Silvio y el surco cingular. Se definen así cinco subregiones: el córtex motor (entre los surcos centrales y precentrales), el córtex premotor (entre el surco precentral y la rama ascendente de la cisura de Silvio), el cortex prefrontal (la región anterior al plano definido por la rama ascendente de la cisura de Silvio), la región cingular anterior (definida entre los surcos calloso y cingular y, posteriormente, limitada por un plano paralelo al surco central) y la sustancia blanca profunda (la parte de la sustancia blanca frontal que queda por fuera de una línea que conecta los surcos corticales adyacente). Los coeficientes de correlación inter-observador para la segmentación de la sustancia gris, la sustancia blanca y el LCR fueron de 0,99, 0,99 y 0,96, respectivamente. No se aportan datos de las correlaciones intra-clase para las segmentaciones lobar ni sublobar. Los volúmenes se comparan utilizando una serie de múltiples análisis de la varianza de dos colas (MANOVAs).

Se obtienen los siguientes resultados en el grupo TDAH: (a) una disminución del volumen cerebral total, así como de los volúmenes totales de la sustancia gris y de la sustancia blanca; (b) una disminución del volumen total del lóbulo frontal, sin diferencias en el patrón de asimetría, así como del volumen de la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo y del volumen de la sustancia gris del lóbulo frontal bilateralmente; (c) una disminución bilateral del volumen de la región prefrontal y de los volúmenes de las sustancias blanca y gris de las regiones prefrontales, sin diferencias en el patrón de asimetría; (d) una disminución bilateral del volumen la sustancia gris y del volumen de la sustancia blanca izquierda de la regiones promotoras, sin diferencias en el patrón de asimetría; y (e) una disminución bilateral del volumen de la sustancia blanca profunda, sin diferencias en el patrón de asimetría.

Los autores concluyen que la disfunciones clínicas del TDAH son atribuibles al desarrollo anómalo de las regiones premotoras y prefrontales

El estudio de Pineda (2002) se resume en el cuadro 1.4.16. Las muestras empleadas son pequeñas. Creemos que es una seria deficiencia metodológica la indefinición de la ROI de la cabeza del núcleo caudado. Por otra parte, existe una discrepancia entre el texto y la figura 1 de página 102 (Pineda, 2002). La figura 1 ilustra la programación de una secuencia coronal oblicua, en tanto que el texto se indica que la secuencia empleada es coronal. De haberse empleado la secuencia coronal oblicua para la medición de los volúmenes de los núcleos caudados, los resultados serían difícilmente comparables con los obtenidos con una secuencia de orientación coronal, mayoritariamente empleada en la literatura.

Cuadro 1.4.16. Pineda (2002)

Pineda (2002) diseña un estudio caso-control con dos grupos de pacientes con TDAH y un grupo control para investigar los patrones de asimetría y las eventuales alteraciones volumétricas de los núcleos caudados.

45 pacientes, entre 6 y 11 años de edad, (21 de sexo masculino y 24 de sexo femenino), se distribuyen en 3 grupos que tienen las mismas edad media y desviación estándar (9,3 y 1,3 años, respectivamente): 15 de ellos están diagnosticados de TDAH tipo combinado de acuerdo con el DSM-IV; 15, están diagnosticados de TDAH tipo desatento de acuerdo con el DSM-IV y los 15 restantes integran el grupo control, cada uno de los miembros del cual está emparejado con un miembro de cada uno de los 2 grupos de TDAH, de acuerdo el nivel de escolarización, peso, perímetro encefálico e índice encefálico. Los criterios de inclusión de los grupos son: ser diestros, tener una exploración neurológica normal, no tener antecedentes neurológicos o de trastornos del desarrollo y una puntuación en el WISC-R superior a 80. Eran criterios de exclusión: los antecedentes de trastornos de aprendizaje, la presencia de trastornos de lenguaje en las pruebas neuropsicológicas o la presencia de depresión. Todos los pacientes recibían metilfenidato y respondían favorablemente al mismo.

A todos los sujetos se les practica una RM en un equipo de 1,5 T, con el empleo de una secuencia axial ponderada en T1 (5 mm de grosor, con espacio inter-corte de 0,5 mm), una secuencia sagital ponderada en T1 (5mm de grosor, con espacio inter-corte de 0,5 mm) y una secuencia coronal 3D (volumétrica) ponderada en T1 (particiones de 1,8 mm de grosor). El volumen de la cabeza del núcleo caudado se calcula por 2 neurorradiólogos, desconocedores del diagnóstico, en las 3 primeras secciones coronales perpendiculares al quiasma óptico. No se aportan

correlaciones intra ni inter-observador del procedimiento.

En todos los grupos los resultados de las mediciones de los volúmenes de la cabeza de los núcleos caudados indican el mismo patrón de asimetría: el volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo es mayor que el del núcleo caudado derecho. El empleo de 2 pruebas no paramétricas no evidencia diferencias significativas entre el grupo control y los 2 grupos TDAH en las medidas del volumen de la cabeza de los caudados.

Los autores concluyen que los niños con TDAH sin trastornos del lenguaje no tienen distintos patrones de asimetría ni distintos volúmenes de la cabeza de los núcleos caudados.

El estudio de Kates (2002) se resume en el cuadro 1.4.17. Tiene unas muestras pequeñas integradas únicamente por varones y con una importante comorbilidad en el grupo TDAH. El tamaño de la muestra, que merma la potencia estadística del estudio, puede ocasionar que diversas tendencias detectadas no alcancen significación estadística (p.ej., una tendencia a la disminución de la región prefrontal derecha en el grupo TDAH respecto del grupo control). Por otra parte, no se menciona si los sujetos del estudio recibían medicación ni tampoco se indica la lateralidad manual de los mismos. Objetamos, asimismo, la normalización por el volumen cerebral total. Finalmente, si bien la subparcelación del lóbulo frontal de acuerdo con referencias corticales tiene un claro atractivo respecto de la que emplea referencias anatómicas del cuerpo calloso, la laboriosidad de la misma (6-7 horas de pos-procesado, según reportan los autores) es un serio obstáculo para su utilización.

Cuadro 1.4.17. Kates (2002)

Kates (2002) diseña un estudio caso control con el objetivo de investigar las eventuales anomalías morfométricas en el lóbulo frontal en el TDAH y el síndrome de La Tourette, con el empleo de una metodología de segmentación del lóbulo frontal que emplea referencias anatómicas corticales. Se emplean 3 grupos, todos ellos con 13 miembros, todos varones. El grupo TDAH está formado por sujetos diagnosticados de TDAH según el DSM-IV. Los sujetos del grupo síndrome de La Tourette cumplían los criterios del Grupo de Clasificación del Síndrome de La Tourette de 1993⁹⁶. Las edades medias y desviaciones estándar fueron de 9,4 y 1,2 años para el grupo TDAH; de 9,9 y 1,1 años para el grupo síndrome de La Tourette y de 10 y 1,5 años para el grupo control. Fueron criterios de exclusión para el grupo TDAH la presencia de un trastorno de conducta, del estado de ánimo o de ansiedad (con exclusión de la fobia simple). Había comorbilidad psiquiátrica en el grupo TDAH (trastorno negativista desafiante en 6 y fobia simple en 1) y en el grupo síndrome de La Tourette (trastorno de ansiedad en 1 y fobia simple en 1).

En un equipo de RM de 1,5 T, se empleó una secuencia SPGR-T1 3D coronal, con particiones de 1,5 mm, matriz de 256x128 y FoV de 24 cm. Tras la orientación de las imágenes según la línea bicomisural y la cisura inter-hemisférica, se aíslan los lóbulos frontales y se procede a la parcelación de los mismos en: córtex prefrontal, córtex premotor, circunvolución precentral, circunvolución cingulada y sustancia blanca profunda. Las correlaciones inter-observador fueron de 0,99 para el lóbulo frontal en su conjunto, 0,98 para el córtex prefrontal, 0,84 para el córtex premotor, 0,87 para la circunvolución pre-central, 0,80 para la circunvolución cingulada y 0,91 para la sustancia blanca profunda.

⁹⁶ The Tourette Syndrome Classification Study Group (1993).

Se obtienen los siguientes resultados: (a) disminución del volumen de la región prefrontal izquierda, que perdía significación cuando se expresaba como ratio del volumen cerebral total, y una tendencia a la disminución del volumen de la región prefrontal derecha ($p=0,03$), para la comparación del grupo TDAH respecto del grupo control; (b) una tendencia a la disminución de la sustancia blanca profunda total ($p=0,02$), derecha ($p=0,03$) e izquierda ($p=0,02$), cuando se expresaba como ratio respecto del volumen cerebral para la comparación del grupo síndrome de La Tourette con el grupo control y (c) disminución del volumen de la región prefrontal bilateral en el TDAH, que desaparecía cuando se expresaba como ratio del volumen cerebral total, para la comparación entre el grupo TDAH con el grupo síndrome de La Tourette.

Los autores concluyen que su estudio confirma y extiende el conocimiento sobre las bases neurobiológicas del TDAH y del síndrome de La Tourette.

El estudio de Hill (2003) se resume en el cuadro 1.4.18. Dispone de una muestra de tamaño mediano. Aunque no se realiza un emparejamiento por las principales variables demográficas, el análisis estadístico preliminar muestra una homogeneidad entre los dos grupos. Es objetable, sin embargo, que no se reporte lateralidad manual, ya que esta variable puede afectar las volumetrías y los patrones de asimetría. Compartimos la opinión de Hill que, citando a Pfefferbaum (1990), señala que la utilización del volumen encefálico (o cerebral) como covariable para el ajuste de volumetrías en los trastornos del neurodesarrollo puede oscurecer resultados relevantes. En lo concerniente a la interpretación de los hallazgos, creemos que la inclusión en el grupo TDAH de pacientes con trastorno negativista desafiante puede

haber afectado los resultados de las volumetrías de los núcleos caudados. En efecto, Hill evidencia que estos pacientes presentan en su muestra, entre otras anomalías anatómicas, un aumento del volumen total de los núcleos caudados así como de los volúmenes derecho e izquierdo de los mismos. Este hecho podría ocultar anomalías en la dirección opuesta en el grupo TDAH, por un efecto de compensación.

Cuadro 1.4.18. Hill (2003)

Hill (2003) diseña un estudio caso-control con el objetivo de estudiar las bases neuroanatómicas de los niños con TDAH y comparar las anomalías anatómicas volumétricas con la función cognitiva. El grupo TDAH lo integran 23 sujetos diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV, con una puntuación igual o superior a 70 en las escalas de Conners (1990) para padres y profesores, sin trastornos del aprendizaje, con un FSIQ superior a 80, sin comorbilidad neurológica ni psiquiátrica (excepto el trastorno de conducta negativista desafiante que lo presentaban 5 sujetos), no medicados en la actualidad (78 % habían recibido medicación) y de edad comprendida entre 7 años y 12 años 11 meses. Las edades medias y desviaciones estándar del grupo TDAH y del grupo control fueron de 9,35 y 1,82 años y de 9,36 y 1,64 años, respectivamente.

En un equipo de RM se realizó una secuencia axial FSPGR-T1⁹⁷, con secciones contiguas de 3 mm de grosor y una matriz de 256x192. Tras orientación de las imágenes de acuerdo con la línea bicomisural y la cisura inter-hemisférica, se determinan las ROI de las regiones frontales, núcleos caudados, cuerpo calloso y cerebelo. Todas las mediciones las realizaron al

⁹⁷ Es una secuencia de la familia FSPGR ponderada en T1. Las secuencias FSPGR son secuencias rápidas de la familia SPGR (que emplean un pulso de radiofrecuencia para desfasar la señal transversal) que, para acortar la secuencia, emplean unos ecos, pulsos de radiofrecuencias y números de excitaciones (NEX) fraccionales, así como una reducción del tiempo de muestreo (“sampling time”).

menos 2 observadores, con una correlación inter-observador de 0,9 o superior. El lóbulo frontal se dividió en dos regiones: la superior (aquella situada antero-superiormente a la porción más rostral del cuerpo calloso) y la inferior (la situada antero-inferiormente a la porción más rostral del cuerpo calloso). Los núcleos caudados se midieron en las secciones axiales, estableciéndose como límite inferior aquella sección en que se observaba la comisura blanca anterior.

Se obtienen los siguientes resultados en el grupo TDAH: (a) un volumen encefálico total disminuido; (b) una disminución del volumen prefrontal superior total y prefrontal superior derecho; (c) unos volúmenes totales del caudado normales con una asimetría de predominio derecho (al igual que el grupo control) ; (d) una disminución de las áreas de los lobulillos I-V y VIII-X ; (e) una disminución de las áreas total del cuerpo calloso y del rodete del mismo; (f) una disminución del área de la rodilla del cuerpo calloso (sólo en los niños); (g) una correlación positiva entre los resultados del CPT (“Conners’ Continuous Performance Test”)⁹⁸ y los volúmenes total prefrontal superior y prefrontal superior derecho; y (h) una correlación positiva entre el volumen de los lobulillos cerebelosos I-V y una prueba de lectura.

La comparación de los resultados por sexos (niñas respecto niños) arroja: (a) una disminución del volumen encefálico total; (b) una tendencia a la disminución del volumen prefrontal inferior total ($p=0,05$) ;y (c) una disminución del área de la rodilla del cuerpo calloso.

Los resultados en los niños con los dos diagnósticos (TDAH y trastorno de conducta negativista desafiante) fueron: (a) un aumento del volumen bilateral total y de los caudados izquierdo y derecho respecto del grupo TDAH y (b) un aumento del área del rodete del cuerpo calloso respecto del grupo TDAH.

⁹⁸ Conners (1994).

El estudio de Sowell (2003) se resume en el cuadro 1.4.19. Tiene una muestra de tamaño mediano. La parcelación lobar e intra-lobar se realiza de acuerdo con referencias corticales. Es objetable la heterogeneidad en la medicación para el TDAH.

Cuadro 1.4.19. Sowell (2003)

Sowell (2004) diseña un estudio caso-control para detectar eventuales anomalías anatómicas corticales en los pacientes con TDAH. Para ello, utiliza un grupo TDAH, integrado por 27 sujetos diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV, todos diestros, 15 de ellos medicados, que no estaban diagnosticados de trastorno obsesivo-convulsivo o trastorno con tics y de los que se habían obtenido imágenes de buena calidad, de los cuales 11 son niñas (edad media de 11,6 años y desviación estándar de 2,8 años) y 16 son niños (edad media de 12,8 años y desviación estándar de 3,2 años). El grupo control lo formaban 46 individuos, emparejados por edad y sexo, todos ellos diestros, de los cuales 17 son niñas (edad media de 11,8 años y desviación estándar de 3,1 años) y 29 son niños (edad media de 12,2 años y desviación estándar de 3,3 años). Se consideraron factores de exclusión: la existencia de una enfermedad neurológica o de un trastorno del movimiento, los antecedentes de traumatismo craneal con pérdida de conocimiento, de convulsiones, de abuso (actual) o de dependencia de sustancias y de enfermedad psiquiátrica diagnosticada con anterioridad al TDAH, así como un coeficiente de inteligencia inferior a 70.

En un equipo de RM de 1,5 T, se realizó una secuencia sagital SPGR-T1 con secciones contiguas de entre 1 y 2 mm de grosor y una matriz de

254x196. Las imágenes fueron analizadas con una técnica semi-automatizada de examen cortical que detectaba anomalías volumétricas y densitométricas.

Se obtuvieron los siguientes resultados en el grupos TDAH respecto del grupo control: (a) disminución bilateral del volúmenes de la porción inferior del córtex frontal dorso-lateral y de la porción anterior del córtex temporal y del córtex parietal derecho; (b) aumento bilateral de la densidad de sustancia gris temporal posterior y parietal inferior y occipital derecha y (c) una correlación negativa entre la densidad de sustancia gris occipital izquierda y la puntuación en una escala de desatención y una correlación positiva entre la extensión de la superficie cortical (“agrandamiento”) de la parte mesial de las regiones frontales dorsales y la puntuación en una escala de hiperactividad, en rango de tendencia en el hemisferio izquierdo (para esta última correlación los niveles de significación eran $p=0,049$ en el hemisferio derecho y $p=0,065$ en el izquierdo).

Los autores concluyen que han identificado regiones corticales que son la base neuroanatómica de un sistema atencional y que presentan anomalías en el TDAH.

El estudio de Durston (2004) se resume en el cuadro 1.4.20. Hay cierta heterogeneidad respecto de la medicación específica para el TDAH (27 de los 30 sujetos del grupo TDAH). Nos parece objetable el emparejamiento por CI y la normalización respecto del volumen intracraneal total.

Cuadro 1.4.20. Durston (2004)

Durston (2004) diseña un estudio caso-control con el objetivo de estudiar la influencia de un riesgo familiar aumentado para el TDAH en la anatomía encefálica. Emplea 3 grupos, todos ellos de 30 sujetos varones. El grupo TDAH está integrado por sujetos diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV, 27 de los cuales estaban medicados con metilfenidato. Otro grupo está integrado por hermanos del grupo antedicho no afectados de TDAH. El grupo control lo forman 30 sujetos, emparejados por edad, coeficiente de inteligencia, condición socio-económica y lateralidad manual. Ninguno de los miembros del grupo control podía tener familiares de 1er grado diagnosticados de TDAH. Fueron factores de exclusión: padecer enfermedades importantes o enfermedades neurológicas como migraña o epilepsia, trastornos endocrinos, comorbilidad psiquiátrica (a excepción de trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta y trastorno transitorio de tics para el grupo TDAH), antecedentes de traumatismo craneal o FSIQ menor de 70. Las edades medias y las desviaciones estándar fueron de 12,1 y 2,5 años para el grupo TDAH; 11,6 y 3,2 años para el grupo de los hermanos de los pacientes con TDAH y de 10,7 y 1,9 años para el grupo control.

En un equipo de RM de 1,5 T, se realizó una secuencia FFE-T1 3D⁹⁹, con particiones de 1,5 mm, FOV de 25,6 cm y un tamaño del vóxel de 1x1 mm. Adicionalmente, se obtuvo una secuencia TSE-DP-T2¹⁰⁰ axial. Con empleo de una técnica automatizada, se obtuvieron los volúmenes intracraneal total, encefálico, cerebeloso, de los ventrículos laterales y del

⁹⁹ Es una secuencia volumétrica (3D) de la familia FFE potenciada en T1. Las secuencias FFE eliminan la magnetización transversal con un pulso de radiofrecuencia.

¹⁰⁰ TSE-DP-T2 es una secuencia de la familia “turbo spin echo” con una doble ponderación DP y T2 (remítanse al epígrafe 1.1.2 y, en especial, al apartado 1.1.2.2). Las secuencias TSE se caracterizan por emplear un tren de ecos (“echo train”), que consiste en diferentes pulsos de radiofrecuencia de 180 grados para refasar la señal, en el transcurso de un mismo TR, para acortar el tiempo de la secuencia.

3er ventrículo. La correlación intra-clase mínima para estas ROI fue 0,85. Con una técnica automatizada, se obtuvieron los volúmenes de los lóbulos cerebrales. La ROI del lóbulo prefrontal comprendía el lóbulo frontal con la exclusión de la circunvolución precentral. No se refieren las medidas de concordancia de las volumetrías lobares.

Se obtuvieron los siguientes resultados en el grupo TDAH respecto del grupo control: (a) disminución del volumen intracraneal total, pero no del volumen encefálico; (b) disminución del volumen cerebeloso derecho que perdía significación estadística cuando se ajustaba por el volumen intracraneal total; (c) disminución de la sustancia gris del lóbulo prefrontal derecho, que perdía significación al ajustarse por el volumen intracraneal total; y (d) disminución de las sustancias gris y blanca en el lóbulo occipital izquierdo, que perdía significación al ajustarse por el volumen intracraneal total.

Los resultados del grupo de los hermanos del grupo TDAH respecto del grupo control fueron: (a) una disminución de la sustancia gris del lóbulo prefrontal derecho, que perdía significación al ajustarse por el volumen intracraneal total; y (b) una disminución de las sustancias gris y blanca en el lóbulo occipital izquierdo, que perdía significación al ajustarse por el volumen intracraneal total.

Los autores concluyen que la disminución del volumen cerebeloso derecho está más directamente relacionada con la fisiopatología del TDAH que las anomalías frontal derecha y occipital izquierda.

El estudio de Carmona (2005) se resume en el cuadro 1.4.21. Tiene una muestra de tamaño mediano y homogénea respecto de la medicación específica para el TDAH. Nos parece objetable el emparejamiento por una estimación del CI, por las razones antedichas.

Cuadro 1.4.21. Carmona (2005)

Carmona (2005) diseña un estudio caso-control con el objetivo de estudiar las anomalías en las sustancias blanca y gris en el TDAH, con el empleo de un procedimiento de “voxel-based morphometry”¹⁰¹. El grupo TDAH está integrado por 25 sujetos diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV-TR, todos ellos medicados con metilfenidato. El grupo control está integrado por sujetos sanos, con emparejamiento por edad, sexo, lateralidad manual y una estimación del CI. Fueron factores de exclusión para el grupo TDAH: la comorbilidad psiquiátrica (incluidos el negativismo y el trastorno negativista desafiante), los trastornos neurológicos, la anoxia perinatal y un FSIQ menor de 80. Las edades medias y las desviaciones estándar fueron de 10,82 y 3 años para el grupo TDAH y de 11,18 y 3,21 años para el grupo control.

En un equipo de RM de 1,5 T, se realizó una secuencia SPGE-T1 3D, con particiones de 2 mm y una matriz de 256x256. Se utilizó un procedimiento de “voxel-based morphometry” optimizada. No se refieren las medidas de fiabilidad.

Se obtuvieron los siguientes resultados en el grupo TDAH respecto del grupo control: (a) disminución del volumen encefálico total; (b) disminución del volumen total de la sustancia gris; (c) disminución de la sustancia gris del córtex prefrontal dorso-lateral izquierdo; (d) disminución

¹⁰¹ Remítanse al epígrafe 1.1.4 para una sucinta descripción de este procedimiento de morfometría computerizada.

de la sustancia gris del córtex órbito-frontal bilateral; (e) disminución de la sustancia gris de las áreas motora y promotora izquierdas; (f) disminución de las sustancias gris en el córtex sómato-sensorial izquierdo; (g) disminución de la sustancia gris del córtex cingular izquierdo; (h) disminución bilateral de la sustancia gris de la precuña; (i) disminución de la sustancia gris de la circunvolución temporal media derecha; (j) disminución de la sustancia gris de la circunvolución parahipocampal izquierda; y (j) disminución de la sustancia gris de la cruz cerebelar bilateral de y de los lobulillos IV-VI izquierdos.

Las comparaciones de la submuestras del grupo TDAH (desatento, hiperactivo-impulsivo, combinado) no arrojaron ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Los autores concluyen que los resultados sugieren la existencia de una posible base neuroanatómica para algunos de los déficit motores y atencionales hallados en el TDAH.

1.4.1.2. Anomalías anatómicas de ROI no integrantes de las regiones fronto-caudadas en el TDAH

En este apartado, revisamos las anomalías anatómicas de ROI no integrantes de las regiones fronto-caudadas que se han referido en estudios que han realizado análisis morfométricos por RM estructural. Para esta revisión seguimos las normas que mencionamos al inicio del epígrafe (1.4.1) en que se integra este apartado.

17 de los 42 estudios morfométricos han examinado y reportado el volumen cerebral total, el volumen encefálico o el volumen intracraneal

total. Castellanos (1994, 1996a, 2001, 2002), Berquin (1998), Mostofsky (2002), Kates (2002), Hill (2003) y Carmona (2005) hallan una disminución del volumen cerebral total o encefálico total en el TDAH, entre el 3,2% y el 8,7%. En el estudio de Castellanos (2001), sin embargo, la diferencia perdía significación estadística tras un análisis de la covarianza con la puntuación de la subescala de vocabulario de la prueba de Wechsler (1974, 1991) como covariable. Castellanos (1996b), Filipek (1997), Lyoo (1996), Overmeyer (2000, 2001), Bussing (2002) y Hesslinger (2002), Durston (2004) no encuentran diferencias significativas en el volumen cerebral total o encefálico total. Durston, en cambio, halla una disminución del volumen intracraneal total.

Es preciso señalar que la definición y el cálculo del volumen cerebral total y del volumen encefálico total tienen una amplia variabilidad en los distintos estudios. Las principales diferencias se centran en la inclusión o exclusión del sistema ventricular, del cerebelo y del tronco encefálico. Es destacable que en casi todos los estudios, incluso en aquellos que no hallan diferencias estadísticamente significativas, los volúmenes cerebral total, encefálico total o intracraneal están disminuidos en el TDAH, en los diversos rangos de edades. Ello apoya, a nuestro juicio, la concepción del TDAH como trastorno del neurodesarrollo.

Los lóbulos parietales, temporales, occipitales y/o límbicos (o regiones integrantes de los mismos) son examinados en 12 estudios. Overmeyer (2001), Castellanos (2002b, 2003) y Carmona (2005) emplean procedimientos de morfometría computerizada. En el resto de los estudios la definición de las ROI es manual con el empleo de referencias corticales (Foster, 2002; Sowell, 2003; Durston, 2004), cisurales (Pueyo, 2000) o callosas (Hynd, 1990; Castellanos, 1996; Filipek, 1997; Semrud-Clikeman, 2000).

Los lóbulos parietales o regiones integrantes de los mismos son examinados en 10 estudios. Carmona (2005) halla una disminución de la sustancia gris del córtex sómato-sensorial izquierdo y una disminución bilateral de la sustancia gris de la precuña. Overmeyer (2001) no halla anomalías. Sowell (2003) encuentra una disminución del córtex parietal derecho (acercamiento al centro) y un aumento bilateral de la densidad de la sustancia gris de la región inferior de los lóbulos parietales. Semrud-Clikeman (2000) no halla anomalías¹⁰². Filipek (1997)¹⁰³ halla una disminución bilateral de las regiones retrocallosas (parieto-occipitales) El volumen posterior, que incluye aproximadamente los lóbulos temporales, parietales y occipitales es normal en Pueyo (2000). El volumen total bilateral de la sustancia blanca y la sustancia gris de los lóbulos parietales esta disminuido en Castellanos (2002b), aunque pierde significación estadística cuando se realiza un ANCOVA con el volumen cerebral total como covariable. No hay alteraciones significativas en Castellanos (2003) ni en Durston (2004). Foster (2002) que examina los planum temporale halla una diferencia en el patrón de asimetría de las regiones parietales (“parietal bank”) de los mismos, con sólo el 30,4% del grupo TDAH mostrando una asimetría derecha frente al 100% del grupo control.

Los lóbulos temporales o regiones integrantes de los mismos son examinados en 11 estudios. Castellanos (1996a, 2003), Filipek (1997)¹⁰⁴ Pueyo (2000)¹⁰⁵, Overmeyer (2001), Durston (2004) no hallan anomalías. Carmona (2005) encuentra una disminución de la sustancia gris de la circunvolución temporal media derecha. Sowell (2004) una disminución

¹⁰² Semrud-Clikeman sólo refiere el valor de la sustancia blanca de las regiones retrocallosas, que incluyen parte del lóbulo parietal y todo el lóbulo occipital.

¹⁰³ Como se comenta en la nota 102, la región parieto-occipital incluye todo el lóbulo occipital y la porción posterior del lóbulo parietal.

¹⁰⁴ Las ROI de Filipek (1997) engloban la parte anterior del lóbulo temporal y con la posterior del lóbulo frontal (región pericallosa anterior) y la parte posterior del lóbulo temporal con la parte anterior del lóbulo parietal (región pericallosa posterior).

¹⁰⁵ El volumen posterior, que es la ROI de Pueyo (2000), incluye aproximadamente los lóbulos temporales, parietales y occipitales.

bilateral de la región anterior del córtex temporal y un aumento bilateral de la densidad de la sustancia gris de la región posterior del lóbulo temporal. Castellanos (2002b) una disminución del volumen temporal total de las sustancias blanca y gris, que perdía significación estadística tras la realización de un ANCOVA con el volumen cerebral total como covariable. Hynd (1990) no halla diferencias en la longitud de los planum temporale ni de las ínsulas, las únicas regiones estudiadas en el lóbulo parietal. Foster (2002) tampoco reporta diferencias en la longitud o patrón de asimetría de la región temporal de los planum temporale.

Los lóbulos occipitales son examinados en 9 estudios. Filipek (1997) halla una tendencia a la disminución del volumen total y una disminución del volumen de la sustancia blanca de ambas regiones retro-callosas, que corresponde aproximadamente a las regiones posteriores de los lóbulos parietales y a los lóbulos occipitales. Semrud-Clikeman (2000), que emplea el mismo procedimiento de segmentación no halla diferencias significativas. Pueyo (2000) tampoco halla diferencias en los volúmenes posteriores¹⁰⁶. Overmeyer (2001) y Castellanos (2003) no reportan diferencias en los lóbulos occipitales. Durston (2004) halla una disminución de las sustancias gris y blanca en el lóbulo occipital izquierdo, que perdía significación estadística al realizarse un ANCOVA con el volumen intracraneal total covariable. El volumen total de las sustancias blanca y gris del lóbulo occipital está disminuido en Castellanos (2002b), pero cuando se realiza un ANCOVA con el volumen cerebral total como covariable, pierde significación estadística. Sowell (2003) halla un aumento de la densidad de la sustancia gris en el lóbulo occipital derecho. Carmona (2005) no reporta diferencias.

El lóbulo límbico o regiones integrantes del mismo son examinados en 6 estudios. Ni Pueyo (2000), que la incluye en su “volumen posterior”, ni

¹⁰⁶ Remítanse a nota 105.

Filipek (1997) ni Sowell (2003) hallan anomalías. Tampoco las halla Castellanos (1996), que estudia la amígdala y el hipocampo. En cambio, sí reportan diferencias Overmeyer (2002) y Carmona (2005). Overmeyer halla solamente una disminución de la sustancia gris en la región posterior de la circunvolución cingulada derecha. Carmona encuentra una disminución de la sustancia gris de las circunvoluciones cingulada y parahipocampal izquierdas.

Diferencias muestrales y metodológicas pueden contribuir a explicar las discrepancias entre los diferentes estudios. La significación de los hallazgos, que requieren ser replicados por estudios independientes, nos parece dispar. Algunos pueden integrarse en el corpus de conocimiento neuropsicológico actual, como la afectación de las circunvoluciones cinguladas y el córtex parietal asociativo, que estarían involucrados en las redes atencionales descritas por Posner (epígrafe 2.3.1); otros, sin embargo, son de difícil interpretación, como los hallazgos aislados de afectación de las regiones occipitales y temporales.

El cuerpo calloso ha sido analizado por 10 estudios. Todos ellos examinan el área en una sección medio-sagital del cuerpo calloso, excepto Overmeyer (2001), que emplea un procedimiento de morfometría computerizada y Carmona (2005), que emplea un procedimiento de “*optimized voxel-based morphometry*”. Hynd (1991) estudia el cuerpo calloso mediante el método de O’Kusky (1988), que divide la sección medio-sagital del mismo en una parte anterior (denominada rodilla), una parte posterior (denominada rodete) y tres regiones más dispuestas entre el rodete y la rodilla (zonas 2, 3 y 4). Baumgardner (1996) utiliza el método de Peterson (1991), que divide el cuerpo calloso en 5 partes que en sentido antero-posterior son la rodilla, el cuerpo rostral, el cuerpo medio, el istmo o cuerpo posterior y el rodete. Giedd (1994), Semrud-Clikeman (1994), Castellanos (1996a), Lyoo (1996),

Overmeyer (2000) y Hill (2003) lo analizan mediante el método de Witelson (1989), que divide la sección medio-sagital del cuerpo calloso en 7 regiones que en sentido antero-posterior son: el pico (rostrum), la rodilla, el cuerpo rostral, el cuerpo medio anterior, el cuerpo medio posterior, el istmo y el rodete.

Hynd (1991) halla una disminución del área total, de la rodilla, del rodete y de la zona 2. Hill (2003) también encuentra una disminución del área total y del rodete, pero no de la rodilla, que sólo está disminuida en los niños con TDAH, pero no en las niñas, ni del istmo. Giedd (1994) halla una disminución del área del pico (rostrum) y del cuerpo rostral; Semrud-Clikeman (1994), del rodete (y del cuerpo medio posterior y del istmo, únicamente en rango de tendencia estadística); y Lyoo (1996), del rodete y del istmo (esta última región sólo en los sujetos diagnosticados de TDAH según el DSM-III-R evaluados con el DISC-C¹⁰⁷) y Baumgardner (1996), del cuerpo rostral. Las áreas que no se mencionan en los estudios anteriores no presentan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y TDAH. Baumgardner examina también rasgos morfométricos (perímetro del cuerpo calloso, longitud de la línea central y ángulo de inclinación) y no encuentra diferencias entre el grupo TDAH y el grupo control. Castellanos (1996), Overmeyer (2000, 2001) y Carmona (2005) no hallan anomalías volumétricas en el cuerpo calloso.

Las distintas metodologías de segmentación del cuerpo calloso empleadas pueden explicar buena parte de las divergencias. La disminución del área medio-sagital del rodete sería el hallazgo más replicado, cuya afectación se detecta en 4 estudios. El rodete está integrado por axones que conectan regiones homotípicas de los lóbulos occipitales y de las regiones inferiores de los lóbulos temporales. Su significado en la fisiopatología del TDAH es oscuro.

¹⁰⁷ Acrónimo inglés de “Child Version of the Diagnostic Interview Schedule for Children”.

El sistema ventricular (o el volumen del líquido cefalorraquídeo) es examinado total o parcialmente por 5 estudios. Overmeyer (2001) y Carmona (2005), que emplean procedimientos de morfometría computerizada, no hallan anomalías. Castellanos (1996a), que examina el volumen de los ventrículos laterales, y Pueyo (2000), que examina los patrones de asimetría de las astas y los cuerpos de los ventrículos laterales, tampoco encuentran anomalías. Sólo Lyoo (1996), que estudia el volumen de las regiones anterior y posterior de los ventrículos laterales, halla un agrandamiento del volumen de las regiones posteriores en el grupo TDAH.

El núcleo putamen es examinado por 5 estudios. En los sujetos TDAH se observan unos volúmenes derecho e izquierdo del núcleo putamen normales (Castellanos, 1996a, 1996b; Aylward, 1996b; Carmona, 2005), con asimetría de predominio izquierdo (Castellanos, 1996a). Los índices de asimetría son de predominio izquierdo y no difieren del grupo control en Aylward y Castellanos (1996b). El único estudio discordante es el de Overmeyer (2001), que halla una disminución del volumen del núcleo putamen derecho.

El globo pálido es examinado por 6 estudios. En los sujetos del grupo TDAH, se halla una disminución del volumen bilateral total (Castellanos, 1996b), del volumen bilateral (Castellanos, 1996a; Overmeyer, 2001), del volumen izquierdo, pero no del derecho (Aylward, 1996b; Castellanos, 2001) o unos volúmenes normales (Carmona, 2005). En Aylward se halla también una disminución del volumen bilateral total del globo pálido. En el estudio de Castellanos de 2001, el globo pálido izquierdo perdía su significación estadística tras un ANCOVA con el volumen cerebral total y

una estimación del CI como covariables. El índice de asimetría es de predominio izquierdo y difiere del índice del grupo control (Castellanos, 1996a, 1996b) o bien de predominio derecho sin diferir del índice del grupo control (Aylward).

El diencéfalo es examinado sólo en 2 estudios, con procedimientos de morfometría computerizada (Overmeyer, 2001; Carmona, 2005), que no hallan anomalías.

El cerebelo ha sido examinado en 11 estudios. Overmeyer (2001), Castellanos (2002b, 2003) y Carmona (2005) emplean procedimientos de morfometría computerizada. En el resto de los estudios, la delimitación de las ROI cerebelosas es manual.

Overmeyer (2001) no halla anomalías. El volumen cerebeloso total es la única región que presenta diferencias en el grupo TDAH, tras un análisis de la covarianza con el volumen cerebral total como covariable (Castellanos, 2002b). El volumen cerebeloso total es normal en Castellanos (2003). Carmona halla una disminución de la sustancia gris de la cruz (bilateral) y de la sustancia gris de los lobulillos IV-VI (izquierdos). Castellanos (1996a) encuentra una disminución del volumen cerebeloso total, pero no del área de una sección medio-sagital del cerebelo, las 2 únicas variables anatómicas cerebelosas que estudia. Mostofsky (1998) determina en una sección medio-sagital las áreas del vermis total, anterior y posterior y las áreas de los lobulillos VI-VII y VIII-X, así como las ratios respecto del área intracraneal representada en una sección medio-sagital. Encuentra solamente una disminución de las ratios del vermis posterior y de los lobulillos VIII-X. Berquin (1998) examina el volumen cerebeloso total, el volumen del vermis, el volumen de los lobulillos VIII-X y las áreas en una

sección medio-sagital de los lobulillos I-V, VI-VII y VIII-X. Halla una disminución de los volúmenes del vermis y de los lobulillos VIII-X, así como del área de los lobulillos VIII-X. El volumen cerebeloso total presenta una tendencia estadística a la disminución ($p=0,06$). Castellanos (2001) halla una disminución del hemisferio derecho y del vermis pósteroinferior, en tanto que el hemisferio izquierdo y el vermis, las otras variables estudiadas, son normales. Bussing (2002) examina los volúmenes del lóbulo anterior (izquierdo, derecho y total), del vermis pósterosuperior (izquierdo, derecho y total) y del vermis pósteroinferior (izquierdo, derecho y total). Halla una disminución de los volúmenes total e izquierdo del vermis pósterosuperior y de los volúmenes total e izquierdo del vermis posteroinferior. Hill (2003) estudia el área de los lobulillos cerebelosos I-V, VI-VII y VIII-X en una sección medio-sagital, así como el volumen de los hemisferios cerebelosos izquierdo y derecho y el volumen cerebeloso total. Halla una disminución de las áreas de los lobulillos I-V y VIII-X, en tanto que las otras variables son normales. El hemisferio derecho está disminuido en Durston (2004), en tanto que el izquierdo, la otra variable examinada, es normal.

El examen del cerebelo en el TDAH ha arrojado también resultados dispares. De nuevo, las diferencias metodológicas (aquí principalmente la diversa selección de las regiones de interés) pueden explicar buena parte de las discrepancias. Aunque, desde el principio de los años 90, se ha ido evidenciando la existencia de un “cerebelo cognitivo” que estaría implicado en los circuitos fronto-subcorticales de Alexander¹⁰⁸, el papel del cerebelo en la fisiopatología del TDAH dista de estar esclarecido.

¹⁰⁸ En un elegante estudio publicado en Science (Middleton, 1994) demostraban, tras la inyección de herpesvirus tipo 1 en el córtex prefrontal dorso-lateral (concretamente, en el área 46 de Brodmann) de un primate, la extensión de mismo por desplazamiento axonal retrógrado al tálamo y al núcleo dentado del cerebelo.

Estas anomalías reportadas en el volumen encefálico, cerebral o intracraneal totales, así como las halladas en distintas regiones del cerebro¹⁰⁹ y en el cerebelo, necesitan ser replicadas por grupos independientes y, en algunos casos, de ulteriores investigaciones para clarificar su significado fisiopatológico en el TDAH.

1.4.2. Estudios no morfométricos de RMe en el TDAH

Los estudios científicos sobre el TDAH en los que se ha utilizado la RM estructural son mayoritariamente estudios morfométricos. Sólo 7 de entre los 228 artículos examinados son artículos originales en los que se examinan muestras de pacientes TDAH, de tamaño igual o superior a 5, por RM estructural sin recurso a procedimientos morfométricos. Excepto el estudio de Ashtari (2005), que emplea técnicas de imaginería por tensor de difusión en RM, los demás son estudios de RM estructural encefálica que emplean los procedimientos diagnósticos de la praxis neurorradiológica clínica.

De estos 7 estudios, en 2 de ellos (Max, 2002, 2005), se examinan una cohorte de pacientes pediátricos diversamente afectados por accidentes vasculares cerebrales (AVC), sin diagnóstico previo de TDAH. Entre estos pacientes, se investigan las diferencias en el examen neurorradiológico entre el subgrupo que ha presentado, con posterioridad al AVC, TDAH o rasgos de TDAH (esto es, con síntomas de desatención, hiperactividad y/o impulsividad insuficientes para el pleno diagnóstico sindrómico) y el subgrupo que no los ha presentado (con distinta afectación neurológica o psiquiátrica, empero). En el estudio de Max del 2002, se halla una asociación en rango de tendencia estadística ($p=0,1$) entre los pacientes con TDAH/rasgos de TDAH y la localización de la lesión en el núcleo putamen

¹⁰⁹ No hacemos referencia aquí a los lóbulos frontales y a los núcleos caudados, cuyas morfometrías en el TDAH se han examinado y comentado en el apartado 1.4.1.1.

(concretamente, en su región ventro-posterior), cuando se consideran lesiones inferiores a 10 cm³. No existe asociación entre la presencia de TDAH/rasgos de TDAH y el volumen de la lesión. En el estudio de Max (2005), se evidencia una asociación estadísticamente significativa entre las lesiones isquémicas de las regiones frontales orbitarias y mesiales y la presencia de TDAH/rasgos de TDAH. Esta asociación sólo aparece en el rango de tendencia estadística para el tamaño de la lesión, cuando ésta se localiza en las regiones integrantes de la red atencional ejecutiva ($p=0,88$), pero no cuando se ubica en los loci de las redes de vigilancia y de orientación sensorial descritas por Posner (epígrafe 2.3.1).

Herskovitz (1999) y Gerring (2000) realizan sendos estudios prospectivos en pacientes pediátricos que han padecido traumatismos cráneo-encefálicos para determinar qué lesiones se relacionan con la incidencia de TDAH secundario postraumático. Herskovitz halla en rango de tendencia estadística ($p=0.018$, cuando la significación estadística después de la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones se establecía en $p<0,017$), una asociación entre la afectación del núcleo caudado derecho (expresado en una variable continua denominada "fracción lesional") y el desarrollo de TDAH secundario postraumático¹¹⁰. Gerring utiliza un modelo de regresión logística múltiple para determinar la asociación entre lesiones en los lóbulos frontales, los ganglios basales y el tálamo y el desarrollo de TDAH secundario postraumático. Los resultados evidencian una asociación entre la presencia de lesiones en el tálamo y en los ganglios basales y la presentación ulterior de TDAH secundario postraumático cuando ambas coexisten en el mismo sujeto.

En el estudio caso-control de Pueyo (2003), se seleccionaron ROI en la sustancia blanca y gris de las áreas 9/10 de Brodman (asociativa frontal) y

¹¹⁰ Cuando la variable lesional era categórica (esto es 0=no afectación; 1=afectación parcial o total) no existía asociación estadísticamente significativa ($p=0,049$ en la prueba exacta de Fisher, para una significación $p<0,017$ después de la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones).

39/40 de Brodmann (asociativa parieto-occípito-temporal) bilateralmente y se examinaron las ratio de intensidad de señal (IS) de las sustancias gris y blanca (IS de la sustancia gris/IS de la sustancia blanca X 100). Se halló una diferencia inter-grupos entre las ratio de los grupos TDAH y control en la región asociativa frontal derecha, con ratio menores en el grupo TDAH. Los autores interpretan este hallazgo como el resultado de una mayor mielinización de la región frontal derecha de naturaleza compensatoria en el TDAH.

Nopoulos (2000) estudia la prevalencia de anomalías del desarrollo encefálico en una muestra de 85 pacientes diagnosticados de TDAH y 95 sujetos sanos. Concretamente, investiga la presencia de heterotopias de la sustancia gris, de cavum septum pellucidi, de agrandamiento del cavum septum pellucidi, de agenesia total o parcial del cuerpo calloso y de anomalías quísticas de la fosa posterior (megacisterna magna y quiste aracnoideo). La prevalencia de heterotopias de la sustancia gris y de anomalías quísticas de la fosa posterior fue superior en el grupo TDAH, aunque sólo lo fueron de un modo estadísticamente significativo las anomalías quísticas de la fosa posterior. Nopoulos conjetura que estos resultados apoyan la hipótesis de que el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo y que una afectación temprana del desarrollo encefálico puede estar implicada en la fisiopatología del TDAH.

Ashtari (2005) en un estudio caso-control con un grupo TDAH de 18 pacientes emplea una técnica de imaginería en tensor de difusión por RM para estudiar la sustancia blanca encefálica¹¹¹. Ashtari encuentra una anisotropía fraccional disminuida en la región premotora derecha, el brazo derecho de la cápsula interna, el pedúnculo cerebral derecho, la región

¹¹¹ La imaginería en tensor de difusión es una técnica de RM estructural que es sensible a la difusión microscópica del agua tisular tanto en magnitud como en dirección. Esta técnica permite estudiar los tractos de sustancia blanca ya que la difusión del agua se halla restringida perpendicularmente a los axones de los mismos. La anisotropía fraccional es una variable que refleja la integridad de la sustancia blanca.

parieto-occipital izquierda, la región izquierda del lóbulo cerebeloso anterior y el pedúnculo cerebeloso medio izquierdo.

1.4.3. Conclusión

Los estudios de RM estructural en el TDAH han sido mayoritariamente análisis morfométricos. Se han dirigido de modo primordial sobre los lóbulos frontales y los núcleos caudados, que son los loci neuroanatómicos de las principales teorías neuropsicológicas del TDAH. Los hallazgos morfométricos han evidenciado la existencia de diferencias neuroanatómicas entre los pacientes con TDAH y los controles sanos en los lóbulos frontales y en los núcleos caudados. Sin embargo, el sentido y la magnitud de las mismas han sido discordantes. La heterogeneidad intrínseca del TDAH, así como factores artefactuales involucrados principalmente en el muestreo y la metodología de los diversos estudios, son, a nuestro juicio, la principal explicación de las discrepancias.

Las anomalías reportadas por algunos autores en los análisis morfométricos de otras regiones, que se han concentrado especialmente en el cerebelo y en el cuerpo caloso, necesitan ser replicadas por otros grupos y eventualmente clarificado su significado.

Los estudios por RM estructural sin recurso a procedimientos morfométricos en el TDAH han sido principalmente estudios prospectivos, que han evidenciado que las lesiones en los circuitos fronto-subcorticales están involucradas en la presentación de TDAH secundario.

2. OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y FUNDAMENTACIÓN DE LA HIPÓTESIS

2.1. Objetivos

Los objetivos de nuestro estudio son:

- (1) Determinar los volúmenes de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de la cabeza y del cuerpo de éstos, en el grupo de controles sanos y en el grupo TDAH.
- (2) Determinar el patrón de simetría/asimetría de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de la cabeza y del cuerpo de éstos, en el grupo de controles sanos y en el grupo TDAH.
- (3) Comparar los volúmenes de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de la cabeza y del cuerpo de éstos, entre el grupo de controles sanos y el grupo TDAH.
- (4) Comparar el patrón de simetría/asimetría de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de la cabeza y del cuerpo de éstos, entre el grupo de controles sanos y el grupo TDAH.

2.2. Hipótesis

La hipótesis a contrastar en nuestro estudio es:

Existen anomalías morfométricas en las regiones prefrontales y/o en los núcleos caudados y/o en las regiones integrantes de éstos en los pacientes con TDAH.

2.3. Fundamentación de la hipótesis

Luria fue uno de los neurocientíficos pioneros en clarificar la función de las regiones prefrontales en la conducta humana (1962, 1973¹¹²). En concordancia con las observaciones de Luria, numerosos investigadores han evidenciado posteriormente, con estudios en humanos y en animales de experimentación, que la afectación de la región prefrontal origina una disrupción en la inhibición de la conducta, en la regulación de los impulsos y de la emoción, en la motivación y en la planificación. La aparición de similares síntomas neuropsiquiátricos en las lesiones de las formaciones subcorticales halló su fundamento fisiopatológico tras los estudios neuroanatómicos de Alexander (1986) y Goldman-Rakic (1987).

Alexander describió cinco circuitos paralelos fronto-subcorticales. Las principales formaciones anatómicas involucradas son comunes a todos ellos. Los circuitos se originan en el córtex prefrontal y tienen sus relevos sobre el núcleo estriado (núcleos caudado, putamen y estriado ventral o núcleo acumbens), sobre el globo pálido y la sustancia negra mesencefálica y sobre el tálamo. Una última conexión tálamo-cortical “cierra” cada uno de los circuitos. Cada circuito dispone de una vía indirecta y una vía directa. La vía indirecta conecta el núcleo estriado a la región externa del globo pálido, de ahí se dirige al núcleo subtalámico y finalmente alcanza el complejo región interna del globo pálido-sustancia negra. La vía directa conecta el núcleo estriado con el complejo región interna del globo pálido-sustancia negra. Las vías directa e indirecta de cada circuito modulan la respuesta talámica a distintos “inputs”: la disfunción en la vía directa causa inhibición talámica y la disfunción en la vía indirecta causa

¹¹² La versión española de “Fundamentos de neuropsicología”, aparecida en 1974 (Luria, 1974), fue traducida como “El cerebro en acción”.

“hiperactividad” talámica. Los cinco circuitos descritos son el motor, el oculomotor, el prefrontal dorso-lateral, el órbito-frontal lateral y el cíngulo anterior.

El paradigma neuropsicológico dominante del TDAH lo constituyen las teorías de la disfunción cognitiva (epígrafe 1.3.4). Las 5 principales teorías (Barkley, 1997; Swanson, 1998; Sergeant, 2000, 2003, 2005; Denckla, 1996; Pennington, 1996) implican los circuitos fronto-subcorticales y las funciones ejecutivas. Todas ellas pueden interpretarse en los términos de la teoría de las redes atencionales de Posner y Raichle (Berger, 2000; Swanson, 1998). Posner y Raichle (Posner, 1994) elaboran su teoría de la atención sobre los resultados experimentales anteriores de registros mononeuronales en primates y los resultados de distintos paradigmas experimentales que diseñan con el empleo del PET (determinación del flujo cerebral regional con H₂O₂) y electroencefalografía (para la determinación de la secuencia temporal de activación). Sostienen que, en general, las tareas cognitivas pueden ser explicadas por la activación de un conjunto integrado por distintas áreas neuronales, cada una de las cuales puede ser correlacionada con una operación mental específica. La atención, en particular, puede explicarse por la existencia de tres redes: la de orientación, la de vigilancia y la de control ejecutivo.

La atención es examinada en términos de tres funciones o facultades (orientación, vigilancia y control ejecutivo) soportadas por sus correspondientes redes neuroanatómicas. El modelo de Posner es desarrollado inicialmente para explicar la atención visual (en particular, la atención visual “encubierta”, esto es, sin desplazamiento ocular), pero es generalizable a otras modalidades sensoriales (Posner, 2004, en prensa). La orientación es definida como la función que permite localizar objetos relevantes en el espacio, dirigir los órganos sensoriales hacia sus localizaciones y filtrar la información irrelevante. Es importante distinguir

entre las áreas que son las “fuentes” de la red de orientación y aquellas otras que están influidas por ellas (“sites”). En tanto que las primeras serían similares en las diversas modalidades sensoriales, las últimas variarían con cada modalidad (Posner, 2004, en prensa). La red de la orientación está integrada por el lóbulo parietal (en particular, el derecho), que actúa para desacoplar la atención; los colículos superiores del mesencéfalo, que la redirigen; y el núcleo talámico pulvinar, que filtra la información irrelevante. En la red de orientación la acetilcolina es el neurotransmisor implicado (Pliszka, 1996; Posner, 2004, en prensa).

La vigilancia es la función que mantiene un estado de alerta, de preparación para actuar. La red de vigilancia está integrada por el lóbulo frontal derecho (en particular, la región superior del área 6 de Brodman), el lóbulo parietal derecho y el locus coeruleus. El neurotransmisor implicado es la norepinefrina (Pliszka, 1996; Posner, 2004, en prensa).

El control ejecutivo es la función que permite la detección de un objeto, el reconocimiento de su identidad y eventualmente de que cumple una determinada función. Es asimismo la función que permite el seguimiento de instrucciones, la resolución de conflictos y la inhibición de respuestas automáticas (Posner, 1994). La red de control ejecutivo estaría integrada por la circunvolución cingulada, el córtex prefrontal dorsolateral y los ganglios basales. El neurotransmisor implicado sería la dopamina (Posner, 2004, en prensa).

Barkley (1997) sostiene que el TDAH puede ser explicado por un déficit en las funciones ejecutivas del córtex prefrontal, secundario como se ha comentado, a un déficit en la inhibición de la respuesta (epígrafe 1.3.4). El concepto de funciones ejecutivas, imprecisamente definido en la literatura científica, hace referencia a aquellas funciones que permiten a los individuos controlar sus acciones en orden a alcanzar sus objetivos. Las funciones ejecutivas, definidas por Barkley como “acciones autodirigidas

del individuo que son usadas para la auto-regulación” corresponderían aproximadamente a las funciones desempeñadas por la red de control ejecutivo en el modelo de Posner y Raichle (Posner, 1994). Las principales funciones ejecutivas en el modelo de Barkley son 4: la memoria de trabajo no-verbal, la memoria de trabajo verbal, la auto-regulación de las emociones y la motivación y la reconstitución. Todas ellas se sustentan sobre la facultad de inhibición de la conducta, donde radicaría el déficit nuclear en el TDAH. La teoría de Barkley implicaría fundamentalmente los circuitos fronto-subcorticales prefrontal dorso-lateral y cíngulo anterior. Swanson (1998) explica el TDAH como un déficit en la vigilancia y en el control ejecutivo. En la teoría de Swanson estarían también implicados los circuitos fronto-subcorticales prefrontal dorso-lateral y cíngulo anterior. Sergeant (2000, 2003, 2005) elabora un modelo energético-cognitivo del TDAH a partir de un modelo de procesamiento de información elaborado por Sanders (1983). La eficiencia en el procesamiento de información en el modelo energético-cognitivo depende tanto de factores computacionales (procesos) como de factores de estado (tales como el esfuerzo, la alerta y la activación). En este modelo el TDAH, como se ha comentado (epígrafe 1.3.4), es estudiado a tres niveles. En un primer nivel se hallan los procesos cognitivos básicos (la codificación de los estímulos, la búsqueda, la decisión y la organización motora). En un segundo nivel se hallan los factores de estado o energéticos, que son el esfuerzo (la energía necesaria para los requerimientos de una tarea), la alerta o “arousal” (la respuesta fásica implicada en el procesamiento del estímulo) y la activación (la respuesta tónica dependiente de la actividad fisiológica). El tercer nivel está constituido por una “facultad” asociada con la planificación, monitorización, detección y corrección de errores que se identifica con las funciones ejecutivas. En el TDAH según el modelo energético cognitivo habría un déficit en la organización motora, en la activación y el esfuerzo y

en las funciones ejecutivas (incluiría la inhibición de respuesta y la detección y corrección de errores). El modelo energético-cognitivo involucraría el circuito fronto-subcortical prefrontal dorsolateral y la red de control ejecutivo.

Denckla (1996) y Pennington (1996) construyen sus teorías del TDAH sobre la base de una definición más estrecha de las funciones ejecutivas. En ambos modelos estaría implicado el circuito fronto-subcortical dorso-lateral y la red de control ejecutivo.

Si como sostienen las teorías de Barkley (1997), Swanson (1998), Sergeant (2000, 2003, 2005), Denckla (1996) y Pennington (1996) existe una disfunción de los circuitos fronto-subcorticales, es razonable conjeturar que existen anomalías morfométricas en las regiones prefrontales y/o en el núcleo caudado, que está involucrado en 4 de los 5 circuitos de Alexander¹¹³, en el TDAH. En efecto, como afirma Caviness (1999) el volumen es una cualidad fundamental de los tejidos regulada tanto filogenética como ontogenéticamente. El volumen dado de una estructura nerviosa y de sus componentes puede ser visto como el resultado óptimo para una determinada función, habida cuenta de la jerarquía de los factores condicionantes tanto desde la perspectiva evolutiva como del desarrollo. Es decir, la capacidad de proceso de información de una estructura nerviosa y sus componentes se relacionará con su volumen. Esto es particularmente plausible, si consideramos aquellos trastornos que, tal como sostiene Barkley (1997) del TDAH, pueden ser considerados trastornos del desarrollo neurológico.

Es más, si existen anomalías morfométricas en los circuitos fronto-subcorticales en los pacientes con TDAH que constituyen el correlato anátomo-patológico de las disfunciones hipotetizadas en dichos circuitos,

¹¹³ Remítanse al epígrafe 5.2.1 para una exposición detallada de los circuitos de Alexander (1986) en los que participa el núcleo caudado.

es plausible suponer que exista una relación entre el grado de las anomalías determinado por RMe y el grado de afectación funcional en los dominios de la hiperactividad, la desatención y la impulsividad.

En apoyo empírico de esta hipótesis, cabe destacar estudios como el de Casey (1997), en que se hallaba en el TDAH una correlación entre la inhibición de respuesta en tres paradigmas experimentales que exploran los distintos subcomponentes del proceso atencional (selección sensorial, selección de respuesta y ejecución de respuesta) y los resultados de un análisis morfométrico por RM de las regiones prefrontales, los núcleos caudados y los globos pálidos. Las correlaciones implicaban principalmente los volúmenes del núcleo caudado derecho y el índice de asimetría de los núcleos caudados, que se correlacionaban en la dirección esperada con la exactitud o el tiempo de respuesta. En otro estudio, Schrimsher (2002), halla, tras la realización de una regresión múltiple, que el grado de asimetría de los núcleos caudados significativamente predice el grado de desatención en una muestra de 27 sujetos voluntarios sanos.

3. METODOS

El presente estudio es un estudio retrospectivo ex post facto caso-control en que se realiza un análisis morfométrico por RM estructural de las ROI de las áreas prefrontales, los núcleos caudados, así como de las cabezas y los cuerpos de los mismos, con los objetivos antedichos (sección 2.1), para contrastar la siguiente hipótesis:

Existen anomalías morfométricas en las regiones prefrontales y/o en los núcleos caudados y/o en las regiones integrantes de éstos en los pacientes con TDAH.

3.1. Participantes

Un total de 39 sujetos, 35 niños y 4 niñas, de 10,79 años de edad media (desviación estándar de 2,88 años) diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV-TR integran el grupo TDAH. Los niños del grupo TDAH provienen de la Unidad de Paidopsiquiatría del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona. Todos los niños del grupo TDAH recibieron un diagnóstico consensuado por un equipo formado por un psicólogo y un psiquiatra, de acuerdo con el DSM-IV-TR, con el empleo de las escalas de Conners para padres¹¹⁴ (Conners, 1998a) y profesores¹¹⁵ (Conners, 1998b) y una entrevista semi-estructurada con los padres. Un psicólogo clínico examinó los niños con la prueba de Edelbrock (1983), con la escala de inteligencia de Wechsler revisada (WISC-R)¹¹⁶ y con la prueba “Child Behaviour Checklist” (CBCL) de Achenbach (2000). La prueba CBCL se empleó para la detección de eventual comorbilidad psiquiátrica.

La lateralidad fue determinada de acuerdo con la prueba orientación derecha-izquierda de Piaget y Head (Zazzo, 1979) y la prueba de lateralidad de Nadine Galifrast-Granjon (Zazzo).

Los niños del grupo TDAH fueron clasificados en los subtipos hiperactivo-impulsivo, desatento y combinado de acuerdo con el DSM-IV-TR.

Los criterios de exclusión fueron: la comorbilidad psiquiátrica de acuerdo con el DSM-IV-TR (con especial atención a la dislexia, la disgrafía, la discalculia, el trastorno negativista desafiante, el trastorno de conducta, los trastornos de ansiedad y la depresión), la comorbilidad neurológica (con especial atención a la parálisis cerebral infantil, la epilepsia o los

¹¹⁴ No se dispone de los datos de 2 de 7 sujetos del subtipo hiperactivo-impulsivo ni de los datos de 3 de los 21 sujetos del subtipo combinado. Sus valores en la tabla 1 se han sustituido por la media.

¹¹⁵ No se dispone de los datos de 4 de los 7 sujetos del subtipo hiperactivo-impulsivo ni de 7 de los 24 sujetos del grupo combinado. Sus valores en la tabla 1 se han sustituido por la media.

¹¹⁶ Wechsler (1993).

antecedentes de convulsiones epilépticas y los antecedentes de traumatismo cráneo-encefálico), la sordera, la ceguera y un coeficiente de inteligencia inferior a 80 según la WISC-R (Wechsler,1993).

Tabla 3.1.1	n	Sexo	Edad media± de	Tipo	Lateralidad	MFD media± de	Escala de Conners (hiperactividad) (media±de)
TDAH	39	niños =35	10.79 ± 2.88	I=8	d=27	0.60+/- 0.06	P=19.62+/-5.55 Pr=19.25+/-6.4
		niñas =4		H-I=7	z=4	0.62+/- 0.06	P=17.6+/-3.97 Pr=21.75+/-5.85
				C=24	c =8	0.60+/- 0.04	P=17+/-4.67 Pr=19.64+/-5.44
Control	40	niños =28	11.71 ± 2.94		d=27		
		niñas =12			z=3		
					c=10		

de, desviación estándar; MTD, metilfenidato (dosis expresadas en mg/kg de peso); I, inatento; H-I, hiperactivo-impulsivo; C, combinado; d, diestro; z, zurdo; c, combinado; P, padres; Pr, profesores

Todos los niños de grupo TDAH estaban medicados con metilfenidato y se consideraban respondedores a la medicación. Ningún niño había sido medicado con anfetaminas.

Los datos demográficos se recogen en la tabla 3.1.1.

Se ensayó un muestreo intencional para las variables sexo, edad y lateralidad en el grupo control. Un total de 40 sujetos, 28 niños y 12 niñas, con una edad media de 11,71 años (desviación estándar de 2,94 años), extraídos del Servicio de Traumatología de la Vall d'Hebron de Barcelona y de la comunidad (provincia de Barcelona) integraron el grupo control.

Un equipo de 2 neuropsicólogos excluyó el diagnóstico de TDAH según el DSM-IV-TR en todos los sujetos de grupo control. Sólo integraron este

grupo los sujetos sin antecedentes de problemas de conducta determinados por una entrevista semi-estructurada con los padres y con una puntuación inferior a 70 en la escala de Conners para padres (Conners, 1998a), sin comorbilidad psiquiátrica de acuerdo con el DSM-IV-TR determinada por elevaciones significativas en el “Child Symptom Inventory Parent Checklist” (Gadow, 1994), sin comorbilidad neurológica ni déficit sensoriales y con un coeficiente de inteligencia estimado superior a 80, determinado con las pruebas de vocabulario y de cubos del WISC-R (Wechsler, 1993).

Los datos demográficos se recogen en la tabla 3.1.1.

Los padres o tutores legales de todos los participantes firmaron un consentimiento informado. Todos los niños dieron su asentimiento para la realización de este estudio.

3.2. Protocolo de RM estructural

Todos los participantes se sometieron a una exploración de RM en un equipo de imán superconductor de 1,5 T (Signa, General Electric, Milwaukee, USA). Previamente todos los participantes y sus padres o tutores legales respondieron una encuesta estándar para excluir la presencia de contraindicaciones relativas o absolutas para la práctica de una RM. Ninguno de los participantes requirió sedación. La orientación de la cabeza en el escáner se realizó con un láser sobre el nasión. Se practicaron dos secuencias: (1) una secuencia de eco de spin de doble eco ponderada en densidad protónica (DP) y T2, FSE-DP-T2 (TR=3980; TE=20/100; NEX=2), de orientación axial, con un grosor de 5 mm y espacio inter-corte de 2 mm y una matriz de 512x512 y (2) una secuencia de eco de gradiente volumétrica ponderada en T1, de orientación axial, FSPGR-T1 3D (TR=13,2; TE=4,2; FA=15; NEX=1) con particiones de 2 mm de grosor, con una matriz de 256x256.

Las exploraciones se realizaron al principio de la tarde, poco después del almuerzo y de la administración de la dosis correspondiente de metilfenidato, para facilitar la inmovilidad de los participantes y minimizar así la presencia e intensidad de los artefactos de movimiento.

Todas las exploraciones fueron realizadas por 2 técnicos especialistas en radiodiagnóstico (TER) y fueron supervisados por 2 neurorradiólogos.

El equipo de 2 neurorradiólogos examinó todas las exploraciones de acuerdo con los estándares de la praxis neurorradiológica. Todas las exploraciones se consideraron normales.

3.3. Delimitación de las ROI y análisis morfométrico

Las imágenes resultantes de las exploraciones se transfirieron a un PC (únicamente las correspondientes a la secuencia SPG-IR-3D) y se procesaron con el programa MRicro (versión 1.37; <http://www.mricro.com>). Un equipo de 2 neurorradiólogos orientaron las imágenes axiales en un plano paralelo a la línea bicomisural¹¹⁷.

3.3.1. Delimitación de la ROI de la cabeza del núcleo caudado

La ROI de la cabeza del núcleo caudado se definió de tal modo que comprendía el área del núcleo caudado en todas las secciones axiales que en sentido ventro-dorsal incluían y se extendían desde:

- (1) la primera sección axial, definida como aquella en que el núcleo caudado aparece separado del núcleo putamen (de este modo se excluía de la ROI el núcleo estriado ventral) hasta
- (2) la última sección axial, definida como aquella que es inmediatamente ventral a la sección en la que el diámetro antero-posterior máximo es 2 veces superior al diámetro látero-lateral máximo (los referentes anatómicos lo son respecto del encéfalo y no respecto del eje mayor del núcleo caudado).

La primera y última secciones de la ROI (región de interés) de la cabeza del núcleo caudado se ilustran en la figura 3.1 (c y d).

3.3.2. Delimitación de la ROI del cuerpo del núcleo caudado

La ROI del del cuerpo del núcleo caudado se definió de tal modo que comprendía el área del núcleo caudado en todas las secciones axiales que en sentido ventro-dorsal incluían y se extendían desde:

¹¹⁷ La línea bicomisural es la línea que une las comisuras blancas anterior y posterior. La orientación se realizaba en una sección medio-sagital del encéfalo.

- (1) la primera sección axial, definida como aquella en la que el diámetro antero-posterior máximo es 2 veces superior al diámetro látero-lateral máximo (los referentes anatómicos lo son respecto del encéfalo y no respecto del eje mayor del núcleo caudado) hasta
- (2) la última sección axial, definida como aquella en la que el núcleo caudado no puede ya visualizarse.

La primera y última secciones de la ROI del cuerpo del núcleo caudado se ilustran en la figura 3.1 (c y d).

3.3.3. Delimitación de la ROI de la región prefrontal

La ROI de la región prefrontal fue delimitada en las secciones coronales como aquella parte del cerebro que se extendía desde la parte más anterior de la rodilla del cuerpo calloso (sin incluir éste) hasta el extremo rostral del cerebro, a la derecha y a la izquierda de la cisura inter-hemisférica para las regiones prefrontales derecha e izquierda, respectivamente. Se excluyó si procedía el lóbulo temporal.

Secciones de la ROI prefrontal se ilustran en la figura 3.1 (e y f).

3.3.4. Análisis morfométrico

El análisis morfométrico se realizó por 2 TER (técnicos especialista en radiodiagnóstico) convenientemente entrenados por 2 neurorradiólogos en la identificación de las ROI correspondientes.

Para determinar la concordancia inter-observador de nuestra metodología de segmentación de la cabeza del núcleo caudado, se determinó el coeficiente de correlación intra-clase basado en la definición de acuerdo absoluto (Kahn, 2001). Se consideran adecuados los coeficientes de correlación intra-clase superiores a 0,7 (Kahn, 2001).

El coeficiente de correlación intra-clase para la ROI de la cabeza del núcleo caudado fue de 0,9567, con un intervalo de confianza del 95% entre 0,72 y 0,99.

3.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 13.1).

El análisis inter-grupos de la variable demográfica edad se realizó con una prueba t de Student-Fisher de 2 colas para datos independientes con un error alfa de 0,05, tras la aplicación de la prueba de Levène para la igualdad de varianzas. El análisis inter-grupos de las variables demográficas sexo y lateralidad se realizó con una prueba X² (ji cuadrado) con un error alfa de 0,05.

La variable “número de vóxels de las ROI” se transformó en la variable “volumen de las ROI” de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$[1] \quad VR = NV \times VV,$$

Donde VR es el volumen de la correspondiente ROI; NV, el número de vóxels y VV, el volumen del vóxel expresado en milímetros cúbicos.

Se definieron los siguientes índices de asimetría para cada una de las ROI.

Para de la cabeza del núcleo caudado:

$$[2] \quad IAc_{bc} = [(V_{cbD} - V_{cbI}) / (V_{cbD} + V_{cbI})] \times 100,$$

donde IAc_{bc} es el índice de asimetría de la cabeza del núcleo caudado; V_{cbD}, el volumen de la cabeza del núcleo caudado derecho y V_{cbI}, el volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo.

Para el cuerpo del núcleo caudado:

$$[3] \quad IAc_{pc} = [(V_{cpD} - V_{cpI}) / (V_{cpD} + V_{cpI})] \times 100,$$

donde IAc_{pc}, es el índice de asimetría del cuerpo del núcleo caudado; V_{cpD}, el volumen del cuerpo del núcleo caudado derecho y V_{cpI}, el volumen del cuerpo del núcleo caudado izquierdo.

Para el núcleo caudado in toto, que está integrado por la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado, como fueron definidos en los epígrafes 3.3.1 y 3.3.2:

$$[4] \quad IAc_{t} = [(V_{ctD} - V_{ctI}) / (V_{ctD} + V_{ctI})] \times 100,$$

donde IAct, es el índice de asimetría del núcleo caudado; VctD, el volumen total del núcleo caudado derecho y VctI, el volumen total del núcleo caudado izquierdo. De la definición del núcleo caudado in toto, se sigue que el volumen total del núcleo caudado derecho se obtiene por la siguiente fórmula:

$$[5] \quad VctD = VcbD + VcpD,$$

donde VctD, es el volumen total del núcleo caudado derecho; VcbD, el volumen de la cabeza del núcleo caudado derecho y VcpD, el volumen del cuerpo del núcleo caudado derecho.

El volumen total del núcleo caudado izquierdo se obtiene por la siguiente fórmula:

$$[6] \quad VctI = VcbI + VcpI,$$

donde VctI, es el volumen total del núcleo caudado izquierdo; VcbI, el volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo y VcpD, el volumen del cuerpo del núcleo caudado izquierdo.

Para la región prefrontal:

$$[7] \quad IApf = [(Vpfd - Vpfi)/(Vpfd + Vcpi)] \times 100,$$

donde IApf, es el índice de asimetría de la región prefrontal; Vpfd, el volumen de la región prefrontal derecha y Vcpi, el volumen de la región prefrontal izquierda.

El análisis estadístico de las volumetrías del núcleo caudado se realizó con un ANOVA de 2 factores, con un factor inter-grupos (grupo) y un factor intra-grupos (hemisferio) para el volumen caudado total, y con un ANOVA de 3 factores, con un factor inter-grupos (grupo) y 2 factores intra-grupos (hemisferio y región del núcleo caudado), para las ROI de la cabeza y del cuerpo del núcleo caudado. El análisis estadístico de las volumetrías de las regiones prefrontales se realizó con un ANOVA de 2 factores con un factor inter-grupos (grupo) y un factor intra-grupos (hemisferio).

Para las variables volumétricas bilaterales se consideró que existía: (1) una simetría volumétrica cuando el ANOVA no era estadísticamente significativo (con un error alfa de 0.05) ni para el efecto principal del factor hemisferio ni para la interacción hemisferio-por-región; (2) una asimetría de predominio derecho cuando no se cumplía la condición (1), la media de la volumetría derecha era mayor que la media de la volumetría izquierda y el análisis de efectos simples intra-grupos refutaba la hipótesis nula de igualdad de medias, con un error alfa de 0.05; y (3) una asimetría de predominio izquierdo cuando no se cumplía la condición (1), la media de la volumetría izquierda era mayor que la media de la volumetría derecha y el análisis de efectos simples intra-grupos refutaba la hipótesis nula de igualdad de medias, con un error alfa de 0.05.

Todas las variables volumétricas bilaterales se examinaron asimismo con la aplicación de los correspondientes índices de asimetría (fórmulas [2], [3], [4] y [7] de la presente sección) y análisis estadístico ulterior con un ANOVA de 2 factores para las ROI del núcleo caudado y una prueba t de Student-Fisher de 2 colas para datos independientes para la ROI de la región prefrontal, ambos con un error alfa de 0,05. Se consideró que un índice de asimetría era de predominio derecho cuando era positivo; de predominio izquierdo, cuando era negativo y simétrico, cuando era nulo. Dos índices de asimetría se consideraron distintos de modo estadísticamente significativo cuando la aplicación del ANOVA de 2 factores o la prueba t de Student-Fisher de 2 colas para datos independientes refutaba la hipótesis nula de igualdad de índices de asimetría con un error alfa de 0,05¹¹⁸.

¹¹⁸Aunque la aplicación de índices de asimetría proporciona una información parecida al ANOVA de 2 y 3 factores con un factor intra-grupos “hemisferio”, se realizó porque se ha empleado profusamente en la literatura científica y facilita, en consecuencia, la comparación de resultados.

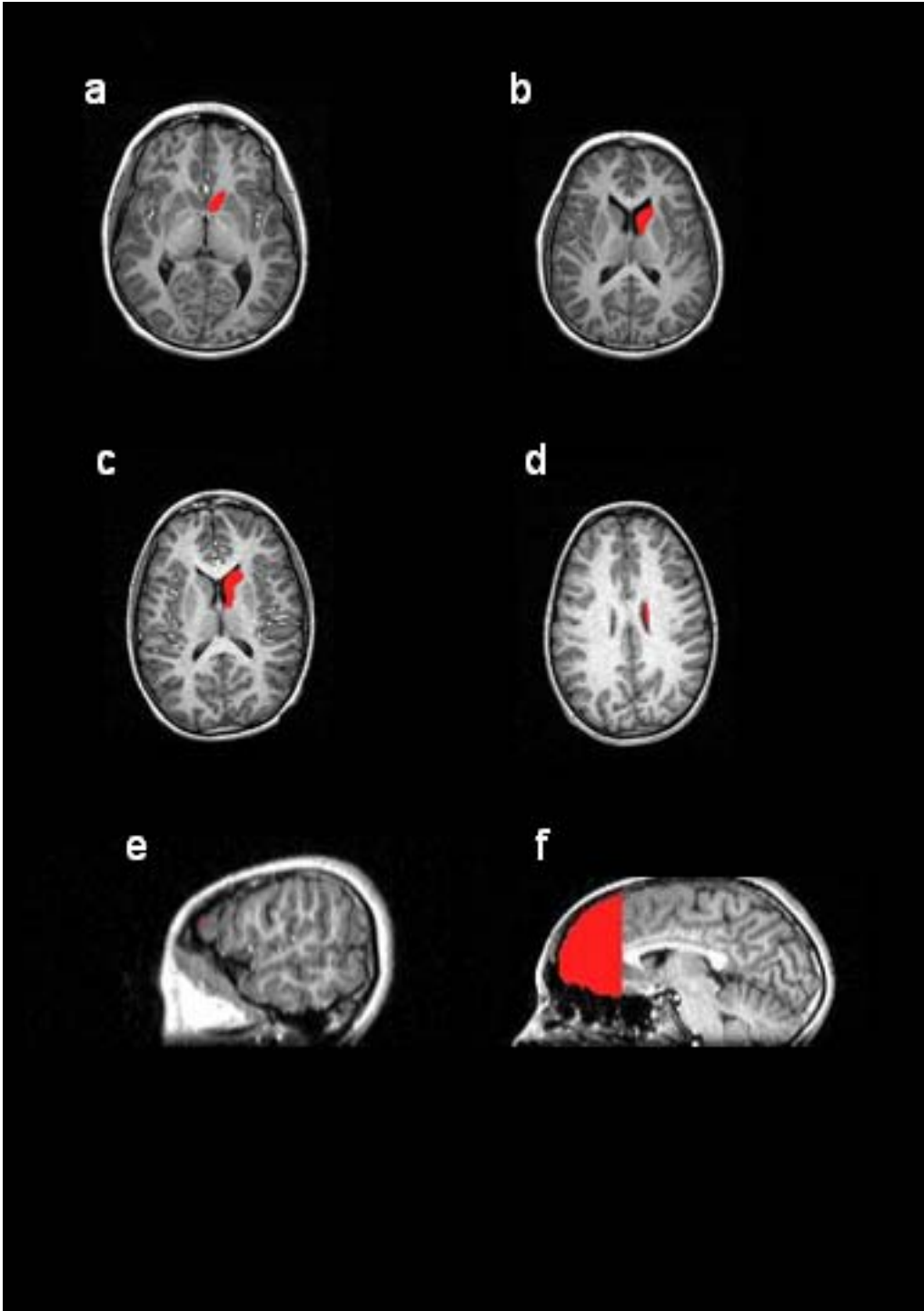


Figura 3.1. ROI de la cabeza del núcleo caudado (a y b), del cuerpo del núcleo caudado (c y d) y de la región prefrontal (e y f).

4. RESULTADOS

4.1. Análisis de las variables demográficas

Las medias de las edades del grupo control y del grupo TDAH no difirieron de modo estadísticamente significativo. Tampoco lo hizo la variable policotómica lateralidad. En cambio, se evidenció la existencia de unas proporciones distintas con significación estadística de niños y niñas en ambos grupos.

4.2. Análisis morfométrico de las ROI del núcleo caudado

El ANOVA de 2 factores, con un factor inter-grupos (grupo) y un factor intra-grupos (hemisferio), para el volumen total del núcleo caudado mostró un efecto principal para el factor hemisferio ($F=5,687$ y $p=0,020$) y una interacción grupo-por-hemisferio ($F=5,370$ y $p=0,023$) estadísticamente significativos.

El ANOVA de 3 factores con un factor inter-grupos (grupo) y 2 factores intra-grupos (hemisferio y región del núcleo caudado) mostró un efecto principal para el factor hemisferio ($F=5,687$ y $p=0,020$), una interacción de 1er orden (hemisferio-por-grupo, con $F=5,370$ y $p=0,023$) y una interacción de 2º orden ($F=10,631$ y $p=0,002$) estadísticamente significativos.

El análisis de los efectos simples evidenció la existencia de una diferencia estadísticamente significativa inter-grupos en los volúmenes del cuerpo y total del núcleo caudado derecho, que estaban disminuidos en el grupo TDAH respecto del grupo control (tabla 4.2.1).

Tabla 4.2.1		Controles n = 39 media \pm ds (mm ³)	TDAH n = 39 media \pm ds (mm ³)	Diferencia de medias (mm ³)	Valor p	IC (mm ³)
Núcleos caudados						
Cabeza	D	2507,52 \pm 715,19	2593,00 \pm 930,01	-85,48	0,65	-459,64 to 288,68
	I	2634,53 \pm 613,14	2504,84 \pm 943,88	129,68	0,47	-229,28 a 488,65
Cuerpo	D	2548,75 \pm685,09	2128,58 \pm736,24	420,17*	0,01*	99,44 a 740,91 *
	I	2253,72 \pm 690,93	2214,32 \pm 820,43	39,39	0,81	-302,68 a 381,48
Total	D	5056,27 \pm612,73	4721,58 \pm713,39	334,69*	0,02*	34,77 to 634,61 *
	I	4888,25 \pm 592,04	4719,17 \pm 786,61	169,08	0,29	-144,9 a 483,06

de, desviación estándar; IC, intervalo de confianza; D, derecho; I, izquierdo; T, total; * diferencia estadísticamente significativa.

El análisis de los efectos simples intra-grupos evidenció que todas las ROI del núcleo caudado del grupo control presentaban diferencias estadísticamente significativas. Concretamente, la cabeza presentaba una asimetría de predominio izquierdo; el cuerpo y el volumen total, una asimetría de predominio derecho (tabla 4.2.2).

Tabla 4.2.2		Volumen medio \pm desviación estándar (mm ³)	Diferencia de medias (D-I) (mm ³)	Valor p	Intervalo de confianza (mm ³)
Núcleo caudado					
Grupo control					
Cabeza	D	2507,52 \pm 715,19	-127,01	0,047*	-252,16 a -1,87
	I	2634,53 \pm 613,14			
Cuerpo	D	2548,75 \pm 685,09	295,03	<0,01*	144,92 a 445,14
	I	2253,72 \pm 690,93			
Total	D	5056,27 \pm 612,73	168,01	0,01*	67,37 a 268,67
	I	4888,25 \pm 592,04			

D, derecho; I, izquierdo; diferencia de medias (D-I), diferencia entre la media derecha y la izquierda; * estadísticamente significativo.

El análisis de los efectos simples intra-grupos de las ROI del grupo TDAH no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los hemisferios.

Tabla 4.2.3		Volumen medio \pm desviación estándar (mm ³)	Diferencia de medias (D-I) (mm ³)	Valor p	Intervalo de confianza (mm ³)
Núcleo caudado					
Grupo TDAH					
Cabeza	D	2593,00 \pm 930,01	88,15	0,17	-36,969 a 213,29
	I	2504,84 \pm 943,88			
Cuerpo	D	2128,58 \pm 736,24	-85,74	0,26	-235,85 a 64,37
	I	2214,32 \pm 820,43			
Total	D	4721,58 \pm 713,39	2,41	0,96	-98,24 a 103,06
	I	4719,17 \pm 786,61			

D, derecho; I, izquierdo; diferencia de medias (D-I), diferencia entre la media derecha y la izquierda;

Esto es, en el grupo TDAH, los volúmenes de la cabeza, del cuerpo y total del núcleo caudado presentaban una simetría volumétrica (tabla 4.2.3).

El ANOVA de 2 factores (región del núcleo caudado y grupo) de los índices de asimetría de las ROI del núcleo caudado evidenció una interacción región-por-grupo estadísticamente significativa ($F=11,039$ y $p=0,001$). El análisis de los efectos simples mostró que los índices de asimetría de la cabeza y el cuerpo eran distintos de modo estadísticamente significativo. El índice de asimetría del volumen total del núcleo caudado difería en rango de tendencia estadística (tabla 4.2.4).

Tabla 4.2.4 Núcleo caudado (IA)	Controles n = 39 media ± de	TDAH n = 39 media ± de	Diferencia de medias	Valor p	Intervalo de confianza
Cabeza	-2,99 ±6,97	2,96 ±10,93	-5,95	0,005*	-10,09 a -1,82
Cuerpo	6,60 ±10,07	-1,86 ± 13,33	8,47	0,002*	3,14 a 13,80
Total	1,69 ±3,30	0,21 ±3,55	1,48	0,06	-0,06 a 3,03

n, tamaño de la muestra; IA, índice de asimetría; * estadísticamente significativo.

4.3. Análisis morfométrico de las ROI de las regiones prefrontales

El ANOVA de 2 factores no fue estadísticamente significativo para los efectos principales ($F=1,582$ y $p=0.212$ para el factor grupo; $F=0.166$ y $p=0.685$ para el factor hemisferio) ni para la interacción ($F=0,493$ y $p=0,485$). Consecuentemente, no existen diferencias estadísticamente significativas inter-grupos, si bien todas las variables volumétricas de las regiones prefrontales del grupo TDAH (el volumen de la región prefrontal derecha, el de la región prefrontal izquierda y el total) son inferiores a las del grupo control, como se muestra en la tabla 4.3.1.

Tabla 4.3.1 Región prefrontal	Controles n = 40 Media \pm de (mm ³)	TDAH n = 39 Media \pm de (mm ³)	Diferencia de medias (mm ³)	Valor p	Intervalo de confianza (mm ³)
Derecha	83623,20 \pm 12389,87	82901,83 \pm 13635,88	721,37	0,806	-5116,97 a 6559,70
Izquierda	83281,46 \pm 12443,18	81695,99 \pm 13057,51	1585,47	0,582	-4127,97 a 7298,81

n, tamaño de la muestra; de, desviación estándar.

El ANOVA excluye también diferencias intra-grupos, tanto en el grupo control (tabla 4.3.2) como en el grupo TDAH (tabla 4.3.3): esto es, las regiones prefrontales presentan en ambos grupos una simetría volumétrica.

Tabla 4.3.2 Grupo control Región prefrontal	Volumen medio \pm desviación estándar (mm ³)	Diferencia de medias (la derecha menos la izquierda) (mm ³)	Valor p	IC (mm ³)
Derecha	83623,20 \pm 12389,87	341,73	0,694	-1379,92 a 2063,38
Izquierda	83281,46 \pm 12443,18			

IC, intervalo de confianza.

Tabla 4.3.3 Grupo TDAH Región prefrontal	Volumen medio \pm desviación estándar (mm ³)	Diferencia de medias (la derecha menos la izquierda) (mm ³)	Valor p	IC (mm ³)
Derecha	82901,83 \pm 13653,88	1205,83	0,172	-537,75 a 2949,42
Izquierda	81695,99 \pm 13057,51			

IC, intervalo de confianza.

Los índices de asimetría de las regiones prefrontales del grupo control y del grupo TDAH no muestran una diferencia estadísticamente significativa (tabla 4.3.4).

Table 4.3.4 Región prefrontal	Control n = 40 media \pm de (mm ³)	TDAH n = 39 Media \pm de (mm ³)	Diferencia de medias (mm ³)	Valor p	Intervalo de confianza (mm ³)
Índice de asimetría	0,22 \pm 3,08	0,70 \pm 3,20	-0,47	0,50	-1,88 to 0,93

n, tamaño de la muestra; de, desviación estándar.

5. DISCUSSION

Los objetivos del presente estudio son la determinación y comparación de los volúmenes y de los patrones de simetría-asimetría de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de las cabezas y de los cuerpos de estos últimos, en el grupo TDAH y en el grupo control. Para ello, diseñamos un estudio-caso control retrospectivo ex post facto con un grupo integrado por 39 sujetos diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV-TR y un grupo de 40 controles sanos, que no difieren significativamente en edad ni lateralidad.

Los resultados confirman nuestra hipótesis (sección 2.2): existen anomalías morfométricas en las regiones prefrontales y/o en los núcleos caudados y/o en las regiones integrantes de éstos en los pacientes con TDAH.

En efecto, en el TDAH, hallamos anomalías morfométricas en los núcleos caudados, también en las regiones prefrontales (aquí, sin significación estadística), y la metodología de segmentación de los núcleos caudados descubre diferencias significativas entre las cabezas y los cuerpos de éstos.

A nuestro juicio, el presente estudio reviste una considerable importancia en la investigación de las bases biológicas del TDAH. Ello es así, en primer lugar, por lo que creemos que es una aportación metodológica original al estudio de las anomalías volumétricas del núcleo caudado en el TDAH. El procedimiento de segmentación diferencial del núcleo caudado que hemos ideado y aplicado, nos parece que constituye una eficaz herramienta metodológica para desentrañar las particularidades anatómicas subyacentes en el TDAH. En efecto, nuestra metodología de segmentación del núcleo caudado evidencia una diferencia relevante entre dos regiones de éste, la cabeza (región anterior) y el cuerpo (región posterior). Si nuestros resultados son replicados por otros grupos de investigadores, en lo concerniente al núcleo caudado, en el TDAH hallaríamos:

- (1) una disminución del volumen total así como del volumen del cuerpo, pero no del volumen de la cabeza, del núcleo caudado derecho, respecto del grupo control;
- (2) unos volúmenes total, del cuerpo y de la cabeza del núcleo caudado izquierdo normales en el grupo TDAH respecto del grupo control;
- (3) unos patrones de simetría volumétrica para la cabeza, el cuerpo y el total del núcleo caudado, que diferirían así del patrón de asimetría del grupo control, que presenta un patrón de asimetría de predominio izquierdo para la cabeza y de predominio derecho para el cuerpo y el total; y
- (4) unos índices de asimetría distintos de modo estadísticamente significativo para la cabeza y el cuerpo y en rango de tendencia estadística para el total ($p = 0,06$), respecto del grupo control.

En segundo lugar, nuestro estudio es el estudio con determinaciones manuales de las regiones de interés que presenta, junto con los estudios de Castellanos (1994, 1996a, 1996b, 2001, 2002b), la muestra más numerosa, según nuestro conocimiento, en la literatura de la RMe en el TDAH, incluidos aquellos con determinaciones semiautomatizadas o automatizadas de las ROI. Hay que tener en cuenta que sólo los estudios de Castellanos de 1994, 1996 (a y b) y 2001 determinan manualmente las ROI de los núcleos caudados y que las muestras de 1996a y 1996b son una extensión y una submuestra respectivamente de la muestra de 1994 (apartado 1.4.1.1). Por ambas razones, por ser el estudio que realiza un análisis morfométrico de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados con una muestra más numerosa, después de los de Castellanos, y por emplear determinaciones manuales de las ROI, consideramos que nuestro estudio realiza una aportación notable para la elucidación de las bases neuroanatómicas del TDAH. En efecto, por el tamaño de nuestra muestra, conmensurable con las de Castellanos e independiente de éstas, la replicación de los resultados es particularmente relevante. También por la determinación manual de las

ROI, pues si bien las determinaciones manuales tienen como principal inconveniente su laboriosidad, son fundamentales para validar los procedimientos automatizados o semi-automatizados, que, de otro modo, sólo podrían validarse por la comparación con los especímenes post-mortem.

En tercer y último lugar, estos resultados ayudan en cierto modo a conciliar hallazgos discordantes en la literatura científica acerca de las anomalías anatómicas de los núcleos caudados, como exponemos detalladamente en la sección 5.1.

5.1. Comparación de los resultados con estudios previos

A continuación comparamos los hallazgos de nuestro estudio en los grupos TDAH y control, a la luz de los resultados que ha arrojado la literatura científica de los análisis morfométricos de los núcleos caudados y las regiones prefrontales.

5.1.1. Las ROI de los núcleos caudados

Procederemos primeramente a comparar los hallazgos en los grupos TDAH en el apartado 5.1.1.1. En el apartado 5.1.1.2, comparamos los de los grupos control.

5.1.1.1. Las ROI de los núcleos caudados en los grupos TDAH

En los sujetos diagnosticados de TDAH hallamos, respecto del grupo control, una disminución del volumen total del núcleo caudado derecho como en Castellanos (1994, 1996a, 2001), con un patrón de simetría volumétrica para el total, que concuerda también con los hallazgos de Castellanos (1994, 1996a) y Filipek (1997). Castellanos (1994, 1996a) emplea un coeficiente de asimetría distinto de nuestro índice de asimetría; pero ambas variables de asimetría, la de Castellanos y la nuestra, son distintas de las correspondientes de los grupos control de modo estadísticamente significativo. La disminución del volumen bilateral total del núcleo caudado en el grupo TDAH reportada por Castellanos (2002b, 2003) es consistente con nuestro estudio. No hallamos, sin embargo, la normalidad del volumen del núcleo caudado derecho del estudio de Castellanos de 1996(b). No hallamos, tampoco, la disminución del volumen total del núcleo caudado izquierdo del estudio de Castellanos de

2001 y del de Filipek (1997), ni la disminución del volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo del estudio de Semrud-Clikeman (2000). Aunque cabe señalar que en nuestro estudio ambas variables volumétricas son inferiores en el grupo TDAH a las correspondientes del grupo control, pero sin significación estadística.

Los resultados de Mataró (1997), que realiza un análisis morfométrico de una sección transversal de la cabeza de los núcleos caudados, son congruentes con los nuestros, pues no halla asimetría volumétrica para esta variable en el grupo TDAH y halla un aumento del valor del área de la cabeza del núcleo caudado derecho en este mismo grupo. La ausencia de asimetría volumétrica para el área de la cabeza del núcleo caudado se correspondería con la simetría volumétrica para el volumen de la cabeza del núcleo caudado que nosotros hallamos también en el grupo TDAH. El aumento del área de la cabeza del núcleo caudado derecho no sería discordante con el aumento volumétrico de la cabeza del núcleo caudado derecho que nosotros hallamos, aunque sin significación estadística, también en el grupo TDAH.

En cambio, el patrón de asimetría de predominio derecho que halla Hynd (1993) al analizar las áreas de una sección de la cabeza de los núcleos caudados no se correspondería con la simetría volumétrica que hallamos para el volumen del cabeza del núcleo caudado en el TDAH.

La normalidad en el volumen total derecho e izquierdo de los núcleos caudados que hallan en el grupo TDAH Aylward (1996b) y Bussing (2002) es parcialmente inconsistente con los resultados de nuestro estudio.

Nuestros hallazgos no concuerdan con Pueyo (2000), que halla una asimetría de predominio derecho para el volumen total del núcleo caudado en el TDAH, ni Pineda (2001), que no halla diferencias en los volúmenes de la cabeza de los núcleos caudados entre el grupo control y el grupo

TDAH y encuentra además una asimetría de predominio izquierdo para los mismos en ambos grupos.

Nuestros resultados son asimismo discordantes con Hill (2003) que halla unos volúmenes totales derecho e izquierdo del núcleo caudado normales. El patrón de asimetría para el núcleo caudado in toto que halla Hill, que es de predominio derecho, es, también, discordante con nuestro estudio.

Los estudios de Overmeyer (2000) y Carmona (2005), que emplean procedimientos de morfometría computerizada, no detectan anomalías en los núcleos caudados, por lo cual son asimismo discordantes con el nuestro.

En resumen, nuestros hallazgos serían concordantes o consistentes con los resultados de Castellanos (1994, 1996a, 2002b y 2003), Mataró (1997) y Bussing (2002). Serían discordantes con los de Hynd (1993), Pueyo (2000), Semrud-Clikeman (2000), Pineda (2001), Overmeyer (2000), Hill (2003) y Carmona (2005); parcialmente, lo serían también con Filipek (1997), Ayward (1996b), Bussing (2002), Castellanos (2001) (en lo concerniente al volumen total del núcleo caudado izquierdo) y Castellanos (1996b) (en lo concerniente al volumen del núcleo caudado derecho).

A nuestro juicio, las discordancias entre nuestros resultados y los de Hynd (1993) obedecen sobre todo a las variables anatómicas estudiadas en ambos, que no son coincidentes. Hynd estudia el área de una sección axial de los núcleos caudados y sus patrones de asimetría. Nosotros estudiamos los volúmenes de las cabezas y los cuerpos de los núcleos caudados y sus correspondientes patrones de asimetría. Por otra parte, el grupo TDAH de la muestra de Hynd está diagnosticado de acuerdo con el DSM-III-R, a diferencia del nuestro, que lo está de acuerdo con el DSM-IV-TR. Los criterios no son enteramente coincidentes. La distinta comorbilidad de las muestras es otro factor que puede contribuir a explicar las discrepancias. 7

de los 11 sujetos del grupo TDAH presentan comorbilidad psiquiátrica en el estudio de Hynd. Como se comentó en el apartado 1.4.1.1, la comorbilidad psiquiátrica puede asociarse a anomalías neuroanatómicas. Puede, por tanto, ser un factor de confusión. Finalmente, el tamaño de la muestra de Hynd, de 11 sujetos, podría comprometer su representatividad, puesto que ambas características se relacionan estrechamente.

Las discrepancias entre nuestro estudio y el de Pueyo (2000) pueden explicarse por diversas razones. El objetivo del estudio es investigar las asimetrías encefálicas en una muestra de pacientes diagnosticados de TDAH según el DSM-III-R. Entre las regiones estudiadas se halla el núcleo caudado. Pueyo encuentra un patrón de asimetría de predominio derecho en el volumen total del núcleo caudado en el grupo TDAH, frente al patrón inverso en el grupo control. No existe, sin embargo, una definición de la ROI del núcleo caudado, por lo que no es posible analizar las eventuales diferencias en la determinación del mismo, que podría ser una de las fuentes de las discrepancias. Es además un estudio con una muestra pequeña (11 pacientes), lo que dificulta tomar los resultados como estimadores de los parámetros poblacionales. La muestra de Pueyo y la nuestra presentan, por otra parte, otras diferencias destacables. El grupo TDAH de la muestra de Pueyo está diagnosticado de acuerdo con el DSM-III-R, al igual que Hynd (1993), y a diferencia del nuestro, que lo está de acuerdo con el DSM-IV TR. Como se ha comentado anteriormente los criterios no son enteramente coincidentes. Por otra parte, la edad media del grupo TDAH es de 14,6 años con una desviación estándar de $\pm 0,5$ años en Pueyo, frente a 10,79 años con una desviación estándar de 2,88 años en nuestro estudio. En un trabajo sobre las trayectorias de desarrollo de las anomalías encefálicas volumétricas en los sujetos con TDAH, Castellanos (2002) halló que de la diferencia de los volúmenes de los núcleos caudados en los pacientes con TDAH y el grupo control empezaba a disminuir más

allá de los 10 años para desaparecer al final de la adolescencia. Aunque no se considera en el estudio antedicho el patrón de asimetría de los núcleos caudados, podría esperarse que éste también se normalizara al normalizarse los volúmenes de los núcleos caudados. Si fuera éste el caso, al normalizarse aparecería el patrón de asimetría de predominio derecho en el volumen total del caudado, que es el que en nuestro estudio corresponde al grupo control. Ello podría contribuir a explicar el hallazgo de Pueyo en el grupo TDAH. Por otra parte, el porcentaje de sujetos de sexo femenino en el grupo TDAH es del 37 % en Pueyo y del 11% en nuestro estudio. Como se comenta en el apartado 1.4.1.1, se han encontrado diferencias morfométricas entre las niñas y los niños con TDAH (Castellanos, 2001). Aunque en dicho estudio no se examina el patrón de asimetría de los núcleos caudados, no es impensable que el sexo module también el patrón de asimetría. Finalmente, no se especifica la lateralidad en el estudio de Pueyo. Aun cuando no se han encontrado anomalías anatómicas diferenciales específicas en el TDAH según la lateralidad, está ampliamente establecido que este factor comporta genéricamente diferencias neuroanatómicas¹¹⁹.

El estudio de Semrud-Clikeman (2000) estudia la relación entre los resultados de pruebas neuropsicológicas de atención sostenida e inhibición y las anomalías anatómicas del núcleo caudado y la región frontal en pacientes varones con TDAH. Diversas razones pueden contribuir explicar las discrepancias. Primeramente, el tamaño de la muestra, que es pequeño, lo cual podría afectar su representatividad. Por otra parte, no existe información sobre la lateralidad de los sujetos ni se controla la misma en ambos grupos. Como hemos señalado, la lateralidad puede asociarse a diferencias neuroanatómicas. El empleo del DSM-III-R por Semrud-Clikeman para el diagnóstico del TDAH frente al del DSM-IV-TR en

¹¹⁹ Remítanse a Kolb (2003) para una extensa exposición.

nuestro estudio también debe tenerse en cuenta. Finalmente, la diferencia de edades entre el grupo control y el grupo TDAH en el estudio de Semrud-Clikeman, superior a 2 años, puede ser una fuente de variabilidad no deseada entre ambos grupos.

El objetivo del estudio de Pineda (2002) es examinar las eventuales anomalías en el volumen de la cabeza del núcleo caudado y el patrón de simetría-asimetría de éste en una muestra de niños colombianos entre 7 y 10 años, con distintos tipos de TDAH, diagnosticados de acuerdo con el DSM-IV. Pineda no halla diferencias volumétricas en la cabeza de los núcleos caudados entre el grupo control y los dos grupos TDAH. Asimismo reporta el mismo patrón de asimetría para la cabeza de los núcleos caudados en todos los grupos, que es una asimetría de predominio izquierdo. Diversos factores podrían dar cuenta de las discrepancias entre nuestro estudio y el de Pineda. Hay que destacar que, al igual que en Pueyo (2000), no existe tampoco una definición de la ROI, que en Pineda es la cabeza del núcleo caudado. Asimismo, aun cuando se afirma en el texto del artículo que se emplea una secuencia coronal 3D ponderada en T1, la ilustración de la programación de la secuencia (figura 1, en Pineda, 2002) evidencia la programación de una secuencia coronal oblicua. Si es éste el caso, existiría una inevitable distorsión de la anatomía de la cabeza del núcleo caudado que afectaría a su segmentación. En cuanto a las muestras, las dos de Pineda con el grupo TDAH tipo combinado y el grupo TDAH tipo desatento, formadas ambas por 15 sujetos, integran un porcentaje de sujetos del sexo femenino (53%) considerablemente superior a la nuestra (11%). Finalmente, no se menciona la lateralidad de los sujetos. Tanto el género como la lateralidad son factores que, como se ha comentado anteriormente, podrían relacionarse con diferencias neuroanatómicas.

Distintas razones pueden invocarse para explicar las discrepancias entre nuestro estudio y el de Overmeyer (2001). El estudio de Overmeyer tiene

una muestra pequeña e integrada únicamente por varones, heterogénea respecto de la medicación para el TDAH y con una comorbilidad psiquiátrica importante (5 de los 18 sujetos del grupo TDAH). Existe, además, una disparidad notable en el porcentaje de zurdos en ambos grupos (47% en el grupo TDAH y 7% en el grupo control). Asimismo, la inclusión como covariable del volumen total de la sustancia gris en el modelo lineal lo diferencia del nuestro. A nuestro juicio, como hemos comentado en el apartado 1.4.1.1, la covarización por variables tales como el volumen cerebral total, encefálico total o de la sustancia gris total, puede atenuar artefactualmente la expresión neuroanatómica de un trastorno del neurodesarrollo como el TDAH. Finalmente, el hecho de exigir el cumplimiento de los criterios diagnósticos de TDAH según el DSM-IV, de los del trastorno hiperactivo según el ICD-10 y de los del fenotipo refinado del TDAH según Swanson (1998a), comporta que las poblaciones muestreadas en ambos estudios sean dispares.

Las discordancias con Hill (2003) pueden deberse a la inclusión en el grupo TDAH de éste de pacientes con trastorno negativista desafiante. En este mismo estudio, Hill evidencia que estos pacientes presentan en su muestra, entre otras anomalías anatómicas, un aumento del volumen total de los núcleos caudados así como de los volúmenes derecho e izquierdo de los mismos. Este hecho podría enmascarar o modular eventuales anomalías en el sentido opuesto en el subgrupo TDAH sin comorbilidad, por un efecto de compensación, al incluirse éste en el mismo grupo que aquel.

Las discrepancias con el estudio con el estudio de Carmona (2005), que emplea una submuestra del presente estudio, muy probablemente se relacionen con las distintas metodologías empleadas. Carmona utiliza un procedimiento de “*optimized voxel-based morphometry*”, en tanto que el presente estudio realiza un análisis morfométrico con una delimitación manual de las ROI. En general, los procedimientos de “*voxel-based*

morphometry” adolecen de una inferior potencia estadística respecto de los análisis morfométricos con delimitación manual de las ROI (Ashburner, 2000; Mangin, 2004). Ello, junto con el menor tamaño muestral, contribuiría a explicar las discrepancias.

La discordancia parcial respecto del estudio de Filipek (1997), en lo concerniente al volumen total del núcleo caudado izquierdo, que este autor halla disminuido, pueden explicarse por las mismas razones expuestas anteriormente al comentar el estudio de Semrud-Clikeman (2000), que emplea una submuestra del estudio de Filipek. En el estudio de Filipek, sin embargo, se explicita la lateralidad de ambos grupos, aun cuando no se analizan estadísticamente las diferencias entre ambos respecto de esta variable.

La discrepancia parcial con el estudio de Castellanos de 2001, en lo concerniente al volumen total del núcleo caudado izquierdo, está probablemente relacionada con las distintas composiciones de las muestras. En el estudio de Castellanos el grupo TDAH está integrado únicamente por niñas. La diferencias en la comorbilidad psiquiátrica (elevada en Castellanos), en la medicación (la muestra de Castellanos es heterogénea a este respecto) y la covariación por el volumen cerebral total son otras razones que se pueden aducir para explicar la discrepancia.

La covariación por el volumen cerebral total y una estimación del CI, así como eventuales diferencias en la composición de la muestras (no se especifica la comorbilidad psiquiátrica y no se detallan los criterios de exclusión), podrían explicar las discrepancias con el estudio de Castellanos de 1996b.

La discrepancia con el estudio de Aylward (1996b) pueden relacionarse con la eventual comorbilidad psiquiátrica del grupo TDAH, que no se especifica, y con el ajuste de las variables volumétricas por una estimación del volumen encefálico total.

La discrepancia con Busssing (2002) podría obedecer a la comorbilidad psiquiátrica, que tampoco se especifica, y a la heterogeneidad respecto a la farmacoterapia específica.

Finalmente, hemos de considerar que la discordancia de los hallazgos no sea artefactual sino que, por el contrario, sea intrínseca al trastorno y obedezca a la heterogeneidad neurobiológica del TDAH, que se exprese por tanto diversamente en la neuroanatomía de los distintos “tipos neurobiológicos”¹²⁰.

5.1.1.2. Las ROI de los núcleos caudados en los grupos control

En lo concerniente al grupo control, hallamos una asimetría de predominio derecho del volumen total del caudado (cabeza y cuerpo conjuntamente) como en Castellanos (1994, 1996a) y Hill (2003), y una asimetría con predominio izquierdo de la cabeza del caudado como en Hynd (1993) y Pineda (2002). Nuestros resultados son consistentes con Mataró (1997) y Schrimsher (2002). Mataró halla una proporción superior de asimetría izquierda en el grupo control, pero sin significación estadística. Schrimsher aunque halla una asimetría de predominio izquierdo para el volumen total, no excluye en el intervalo de confianza de la variable “volumen total del núcleo caudado” el predominio derecho.

Nuestros resultados son únicamente discordantes con Filipek (1997) y Pueyo (2000), que hallan una asimetría de predominio izquierdo en el volumen total del núcleo caudado, y con Aylward (1996b) que no encuentra asimetría en el volumen total de los núcleos caudados.

Hay que tener en cuenta, como se comentará en el epígrafe 5.1.3, que los patrones de simetría-asimetría de los grupos control no son intrínsecamente relevantes.

¹²⁰ Bajo la denominación “tipos neurobiológicos” incluimos a los diversos tipos neuropsicológicos que han sido propuestos (epígrafe 1.3.4), a los distintos tipos clínicos y a las distintas etiopatogenias del TDAH (epígrafe 1.3.6). Este punto se comenta en el epígrafe 5.1.3.

Para explicar estas discordancias, cabe señalar, sin embargo, que el tamaño de las muestras de Filipek (1997), Aylward (1996b) y Pueyo (2000) es pequeño, lo que, como comentamos anteriormente, dificulta tomar los valores obtenidos como estimadores adecuados de los parámetros poblacionales. Además el grupo control de Filipek y Aylward está integrado únicamente por sujetos del sexo masculino, a diferencia del nuestro que cuenta con 12 sujetos del sexo femenino y 27 del sexo masculino. Por otra parte, en el grupo control de Pueyo no se especifica la lateralidad, que pudiera también afectar los resultados.

5.1.2. Las ROI de las regiones prefrontales

Procederemos primeramente a comparar los hallazgos en los grupos TDAH, en el apartado 5.1.2.1. En el apartado 5.1.2.2, se comparan en los grupos control.

5.1.2.1. Las ROI de las regiones prefrontales en los grupos TDAH

En lo referente a las regiones prefrontales, no hallamos diferencias volumétricas entre las regiones prefrontales de los pacientes con TDAH y las del grupo control. Asimismo, tampoco hallamos diferencias intra-grupo en la muestra TDAH entre las regiones derecha e izquierda; esto es, el grupo TDAH en nuestro estudio presenta un patrón de simetría volumétrica para las regiones prefrontales.

Nuestros resultados sólo coinciden plenamente con los de Castellanos (1996b, 2003). Serían también coincidentes con Pueyo (2000), aunque éste halla una tendencia estadística a la asimetría volumétrica de predominio izquierdo ($p=0,052$). Son consistentes con los de Semrud-Clikeman (2000), que sólo encuentra una disminución de la sustancia blanca de la región prefrontal derecha, y con los de Durston (2004), que sólo encuentra una disminución de la sustancia gris de la región prefrontal derecha. También

son consistentes (aquí porque las ROI no son conmensurables) con los de Overmeyer (2001), Hesslinger (2002), Sowell (2003), y Carmona (2005), que con el empleo de procedimientos de morfometría computerizada (Overmeyer; Carmona); mixtos (Sowell) o con delimitación manual de las ROI (Hesslinger) hallan disminuciones en diversas subregiones de los lóbulos frontales (no coincidentes en los distintos estudios), pero que por razones metodológicas no reportan el volumen de las regiones prefrontales in toto. Nuestros resultados son difícilmente comparables con los de Hynd (1990), que encuentra una disminución de la amplitud anterior derecha (calculada en una sección axial interesando los planum temporale, es la longitud de la mitad derecha de la línea horizontal que pasa por la parte anterior de la rodilla del cuerpo calloso), pero no de la amplitud anterior izquierda.

Nuestros resultados son parcialmente discordantes con Castellanos (1996a, 2001), Filipek (1997) y Hill (2003) y Kates (2002). Castellanos (1996a), Filipek y Hill hallan una disminución del volumen de la región prefrontal derecha. La región prefrontal izquierda es, sin embargo, normal en todos ellos (Castellanos, 1996a; Filipek; Hill), hallazgo que concuerda con el nuestro. El índice de asimetría es de predominio derecho y difiere del grupo control en Filipek, a diferencia del nuestro, que aunque es también de predominio derecho, no difiere significativamente del grupo control. El índice de asimetría es de predominio izquierdo en Castellanos (1996a), lo que lo distingue del nuestro, y también difiere del grupo control. En Castellanos (2001) se reporta una disminución de la región prefrontal izquierda, que desaparece al realizar un análisis de la covarianza con el volumen cerebral total y la puntuación en la prueba de vocabulario del WISC-R. El volumen prefrontal derecho es sin embargo normal. Kates (2002), que examina únicamente los lóbulos frontales, encuentra tan sólo

una disminución de la región prefrontal izquierda. El volumen prefrontal derecho, al igual que en nuestro estudio, es normal en Kates.

Nuestros resultados son completamente discordantes con Mostofsky (2002) y Castellanos (2002). Mostofsky halla una disminución del volumen total bilateral de los lóbulos frontales así como de los volúmenes total y de las sustancias blanca y gris de ambas regiones prefrontales. Castellanos halla también una disminución bilateral de las regiones frontales (así como anomalías volumétricas de otras regiones encefálicas), pero estas desaparecen tras un análisis de la covarianza de 2 vías con el volumen cerebral total como covariable.

A nuestro juicio, una de las principales razones que pueden explicar las discrepancias es la notable heterogeneidad en la definición de las regiones de interés. De los 17 estudios en que se examinan, la delimitación de las ROI está plenamente automatizada en los estudios de Overmeyer (2001), Castellanos (2002b, 2003) y Carmona (2005), con normalización en el espacio estereotáxico de Talairach. En los restantes, se emplean procedimientos manuales para la delimitación de las ROI. Hynd (1990), Castellanos (1996a, 1996b), Filipek (1997), Semrud-Clikeman (2000) y Hill (2003) utilizan como referencia el cuerpo calloso. Pueyo (2000) utiliza como referencia la comisura blanca anterior. Mostofsky (2002), Kates (2002), Hesslinger (2002), Sowell (2003) y Durston (2003) utilizan referencias corticales. No se explicita el procedimiento de segmentación en Castellanos (2001).

El procedimiento empleado por nosotros para la delimitación de las ROI de las regiones prefrontales, como ya comentamos anteriormente, está descrito en Filipek (1997). Nuestra ROI prefrontal incluye aquella parte del lóbulo frontal que está por delante de un plano tangente a la parte más anterior de la rodilla del cuerpo calloso y perpendicular a la línea bicomisural.

Las discrepancias con Mostofsky (2002) y Kates (2002) pueden ser debidas a que ambos autores emplean referencias cisurales para la delimitación de las ROI, en tanto que nosotros empleamos como referencia anatómica el cuerpo calloso.

Para contextualizar estas discrepancias, es importante tener en cuenta que, a diferencia del núcleo caudado, que posee unos límites considerablemente precisos, la región prefrontal es de costosa delimitación, dada la variabilidad anatómica en los diferentes individuos.

La región prefrontal es aquella región del lóbulo frontal que no se integra en el córtex motor o premotor (que incluye las áreas 4 y 6 y 8 de Broadmann, respectivamente). Su nombre se debe a Jersey Rose y Clinton Woolsey¹²¹, que observaron que, en los lóbulos frontales de las distintas especies de mamíferos que habían examinado, existía una región que recibía aferencias del núcleo dorso-medial del tálamo. En los primates el córtex prefrontal se divide en 3 regiones: (1) el córtex prefrontal dorso-lateral (2) el córtex prefrontal inferior o ventral y (3) el córtex prefrontal medial. El córtex inferior prefrontal se denomina también córtex órbito-frontal.

En un estudio sobre la variabilidad del córtex primario en humanos, Rademacher (1993) describe dos grandes tipos de variabilidad. La variabilidad de clase 1 es aquella variabilidad citoarquitectónica que no es predecible por los referentes anatómicos macroscópicos (surcos, cisuras, circunvoluciones). La variabilidad de clase 2 es, en cambio, predecible por los referentes anatómicos macroscópicos. Sería esta última clase la que explicaría las dificultades de delimitación de la región prefrontal.

Las discrepancias con Castellanos (2002b) pueden obedecer a que este autor realiza una normalización en el espacio estereotáxico de Talairach

¹²¹ Para un comentario detallado, remítanse a Kolb (2003)

para su segmentación ulterior, que nosotros no realizamos, y a la consecuentemente diversa delimitación de las ROI.

Nuestra discrepancia con Hill (2003) probablemente se deba a que este autor, que también emplea referencias callosas, delimita la ROI prefrontal hasta incluir las regiones orbitarias.

En un estudio paralelo llevado a cabo por nuestro grupo de investigación (Carmona, 2005), con un subgrupo de 25 pacientes tomados de la muestra del presente estudio, empleando un procedimiento de "optimized voxel-based morphometry" (VBM) con el objetivo de determinar eventuales anomalías de las sustancias blanca y gris en el TDAH, hallamos, entre otras diferencias, una disminución de la sustancia gris en las áreas de Brodmann 11 y 47 derechas, que se integran el córtex prefrontal inferior.

El hecho de que el córtex prefrontal inferior sólo esté parcialmente incluido en nuestra segmentación de la región prefrontal, siendo una de las regiones en donde probablemente existen anomalías anatómicas en el TDAH, no sólo contribuiría explicar la discrepancia con Hill (2003), sino que mostraría una deficiencia del procedimiento utilizado por nosotros para la delimitación de la ROI de la región prefrontal.

Las discrepancias con Castellanos (1996a) y Filipek (1997) no son debidas a la delimitación de las ROI, puesto que estos 2 estudios y el nuestro comparten el procedimiento de delimitación. Castellanos y Filipek hallan una disminución de la región prefrontal derecha en el grupo TDAH. Filipek también halla una disminución de la sustancia blanca de la región prefrontal derecha en este grupo. Semrud-Clikeman (2000), empleando también el procedimiento de delimitación de la ROI de Filipek en un subgrupo de la muestra de este último estudio, no halla una disminución de la región prefrontal derecha in toto sino solamente de la sustancia blanca de la región prefrontal derecha. En nuestro estudio, aunque los volúmenes medios de ambas regiones prefrontales son inferiores en el grupo TDAH

respecto del grupo control, como hemos comentado, no hallamos una diferencia estadísticamente significativa, ni siquiera una diferencia en rango de tendencia estadística. El índice de asimetría es ligeramente mayor en el grupo TDAH (0,70) que en el grupo control (0,20), aunque de nuevo sin significación estadística. Los valores de los índices de asimetría en ambos grupos nos indican que ambas regiones prefrontales son prácticamente simétricas en los dos grupos. Estas discrepancias entre estudios con el mismo procedimiento de delimitación de las ROI podrían sugerir una inadecuada concordancia inter-observador del mismo. Otras razones, como las que exponemos a continuación, pueden, sin embargo, concurrir o explicar por sí mismas las discordancias.

Las demás razones invocadas para explicar las discrepancias en los hallazgos concernientes a las ROI de los núcleos caudados en los grupos TDAH también pueden aducirse aquí para dilucidar las discordancias en lo concerniente a los hallazgos en las ROI de la región prefrontal. Existen diferencias en el tamaño muestral, ya que Mostofsky (2002), Kates (2002) y Filipek (1997) presentan muestras considerablemente más pequeñas; en la proporción de niños y niñas (especialmente en el estudio de Castellanos de 2001, integrado únicamente por niñas); en la lateralidad, que no se reporta en Mostofsky, Kates y Hill (2003); en la utilización para el diagnóstico del DSM-III-R (en lugar del DSM-IV o DSM-IV-TR), que se hace en Castellanos (1996a) y Filipek; en la comorbilidad, que es elevada en Castellanos (1996a, 2002), Kates y Hill; en la administración de farmacoterapia específica, que es heterogénea en Castellanos (1996a, 2002) y Mostofsky, que no se reporta en Kates o que se reporta incompletamente en Hill (no se mencionan los antecedentes, sino únicamente la ausencia de medicación durante el estudio); la covariación de las variables volumétricas por el CI y por el volumen cerebral total, que se hace en Castellanos (1996a, 2002); y la normalización por el volumen cerebral total, que realiza

Kates (aunque en este estudio se reportan también los datos sin normalización).

Finalmente, tal como hemos comentado en lo referente a las discordancias en las ROI de los núcleos caudados en los grupos TDAH, hay que tener en cuenta la posible heterogeneidad neurobiológica del TDAH y su consiguientemente diversa expresión neuroanatómica.

5.1.2.2. Las ROI de las regiones prefrontales en los grupos control

Las regiones prefrontales presentan una simetría volumétrica en nuestro grupo control y su índice de asimetría, aunque de predominio derecho, no difiere de modo estadísticamente significativo del índice del grupo TDAH. Estos hallazgos son discrepantes con Filipek (1997) y con Castellanos (1996a), que hallan un índice de asimetría de predominio derecho que difiere de modo estadísticamente significativo del índice del grupo TDAH. No son discrepantes con Pueyo (2000), que halla sólo una tendencia a la asimetría predominio derecho.

Tal como comentamos en el epígrafe siguiente (5.1.3), hay que tener en cuenta que los patrones de simetría-asimetría en los grupos control no son intrínsecamente relevantes.

Sin embargo, algunas de las razones aducidas en el apartado precedente (5.1.2.1) podrían esgrimirse aquí también para dilucidar las discrepancias entre nuestro grupo control y el de los estudios de Filipek (1997) y Castellanos (1996a): el tamaño de la muestra, que es pequeño en Filipek, puede comprometer su representatividad; y la covariación por el CI y el volumen cerebral total, que realiza Castellanos. Asimismo, se ha de considerar una eventualmente inadecuada concordancia inter-observador del procedimiento de delimitación de la ROI de la región prefrontal.

5.1.3. Comparación de los resultados con estudios previos: conclusión

En lo concerniente al núcleo caudado en el TDAH, la disminución del volumen total, pero no del volumen de la cabeza, del núcleo caudado derecho, en el grupo TDAH respecto del grupo control, que hallamos en nuestro estudio replica los hallazgos de los estudios de Castellanos de 1994 y 1996(a), pero sólo parcialmente los de 2001, 2002(b) y 2003, que son, junto con el nuestro, los estudios que realizan análisis morfométricos de los núcleos caudados con muestras mayores.

De los 17 estudios (incluimos el presente) que realizan análisis volumétricos de los núcleos caudados en la población infantil y adolescente con TDAH¹²², sólo 6 no hallan anomalías. Todos los estudios con tamaños muestrales iguales o superiores a 30 sujetos¹²³, hallan disminuciones estadísticamente significativas de algunas de las variables volumétricas de los núcleos caudados examinadas¹²⁴ y, en todos ellos, hay una disminución estadísticamente significativa del volumen total del núcleo caudado derecho del grupo TDAH respecto del grupo control. Interesantemente, en el único estudio en que se reporta el tamaño del efecto¹²⁵ (Castellanos, 2002b) aunque sólo para el volumen total bilateral del núcleo caudado¹²⁶, éste, de 0,32 en Castellanos, es prácticamente el mismo que el nuestro ($g=0,30$), e indica un efecto de tamaño medio. Los efectos de tamaño medio requieren estudios con una potencia estadística superior para la variable estudiada que los efectos de gran tamaño y ésta depende

¹²² 18 estudios analizados en nuestra revisión (sección 1.4) examinan los núcleos caudados, pero sólo 17 lo hacen en la población TDAH, puesto que Schrimsher (2002) realiza un análisis morfométrico en la población infantil previamente no diagnosticada de TDAH (cuadro 1.4.13, en la sección 1.4).

¹²³ Estos son los de Castellanos de 1994, 1996(a), 2001 y 2002 y el presente estudio.

¹²⁴ Las variables volumétricas examinadas son el volumen caudado total derecho e izquierdo y total bilateral, los volúmenes de las cabezas y los volúmenes de los cuerpos.

¹²⁵ El tamaño del efecto expresa la diferencia entre las estimaciones de 2 medias poblacionales en unidades de desviación estándar. Nosotros hemos empleado el estadístico g de Hedges para muestras independientes, que aplica como estandarizador la desviación estándar conjunta ("pooled") entre los dos grupos, tomando como grupo de referencia el grupo control (Hedges, 1985).

¹²⁶ Castellanos (2002) no refiere el tamaño del efecto para otras ROI del núcleo caudado como el volumen total del núcleo caudado derecho e izquierdo o el volumen de las cabezas derecha e izquierda.

críticamente del tamaño muestral¹²⁷. Por tanto, a nuestro juicio, existe una evidencia suficiente que apoya la disminución del volumen total del núcleo caudado derecho¹²⁸ como un rasgo del fenotipo neuroanatómico del TDAH pediátrico.

El núcleo caudado izquierdo se examina en 13 estudios (incluido el nuestro). Sólo se halla una disminución del volumen total del mismo en 2 estudios: el de Castellanos de 2001, que está integrado sólo por niñas, y el de Filipek de 1997. En 3 estudios se halla una disminución del área (Hynd, 1993) o del volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo (Filipek, 1997; Semrud-Clikeman, 2000). Cabe señalar que las muestras de estos 2 últimos estudios no son independientes. Por todo ello, nos parece que no existe evidencia suficiente de su anormalidad en el TDAH.

La simetría-asimetría de los núcleos caudados o sus cabezas es analizada en 11 estudios (incluido el presente). 8 estudios examinan la simetría-asimetría de los volúmenes totales: 4 hallan una simetría volumétrica¹²⁹, 2 una asimetría de predominio derecho¹³⁰ y 2 no hallan diferencias en los patrones de simetría entre los grupos TDAH y control, pero no los especifican¹³¹. 4 estudios examinan la simetría-asimetría de las cabezas de los núcleos caudados: 2 estudios hallan una simetría volumétrica¹³² y, de los otros 2, uno halla una asimetría de predominio derecho¹³³ y el otro, de predominio izquierdo¹³⁴. A nuestro juicio, no existe evidencia suficiente sobre los patrones de asimetría de los núcleos caudados y sus cabezas en el TDAH para avalar ninguna hipótesis.

¹²⁷ En una reciente revisión (Nigg, 2005a), se señala que el tamaño del efecto es también medio para las distintas variables neuropsicológicas en el TDAH referidas en los diversos estudios.

¹²⁸ El tamaño del efecto para el volumen total del núcleo caudado derecho es $g=0,5$, lo que indica también un efecto de tamaño medio.

¹²⁹ Castellanos (1994, 1996a), Filipek (1997) y el presente estudio.

¹³⁰ Hill (2003) y Pueyo (2000)

¹³¹ Aylward (1996b) y Castellanos (1996b).

¹³² Mataró (1997) y el presente estudio.

¹³³ Hynd (1993).

¹³⁴ Pineda (2002).

En lo concerniente a las regiones prefrontales en el TDAH, éstas son examinadas en 18 estudios (incluido el presente). Sin embargo, la disparidad de las ROI (y, en menor medida, de la metodología) es tal que son difícilmente conmensurables. De los 9 estudios con ROI y metodología que permite la comparación: 3 estudios hallan los volúmenes de ambas regiones prefrontales normales¹³⁵; 2 hallan una disminución del volumen prefrontal derecho¹³⁶; 1, del volumen de la sustancia blanca de la región prefrontal derecha¹³⁷; 1, de la sustancia gris de la región prefrontal derecha¹³⁸; y 2, de ambas regiones prefrontales¹³⁹. No existe, en nuestra opinión, evidencia suficiente sobre las volumetrías prefrontales en el TDAH para apoyar ninguna hipótesis.

De los 4 estudios que examinan la simetría-asimetría de las regiones prefrontales: 2 hallan una asimetría de predominio izquierdo¹⁴⁰; 1, de predominio derecho¹⁴¹; y 1, simetría volumétrica¹⁴². Tampoco hay, a nuestro juicio, evidencia suficiente sobre los patrones de asimetría de las regiones prefrontales en el TDAH que respalde ninguna hipótesis.

Como ya hemos señalado anteriormente, la heterogeneidad de los hallazgos en los análisis morfométricos fronto-caudales en el TDAH, puede no ser solamente artefactual, sino expresar una inherente heterogeneidad neurobiológica del trastorno. Esta heterogeneidad podría obedecer a factores etiológicos dispares (factores de riesgo fetal i/o perinatal frente a factores genéticos), a diversos perfiles neuropsicológicos (el paradigma científico predominante es, como se ha comentado, el modelo de las

¹³⁵ Castellanos (1996b; 2003) y el presente estudio.

¹³⁶ Castellanos (1996a) y Filipek (1997).

¹³⁷ Semrud-Clikeman (2000).

¹³⁸ Durston (2004).

¹³⁹ Mostofsky (2002) y Castellanos (2002b).

¹⁴⁰ Castellanos (1996a) y Pueyo (2000). Cabe señalar, sin embargo, que en Pueyo sólo se observa en rango de tendencia estadística.

¹⁴¹ Filipek (1997)

¹⁴² El presente estudio.

funciones ejecutivas¹⁴³, pero se han formulado modelos sustentados sobre la disfunción motivacional¹⁴⁴ o la aversión a la demora –“delay aversión”¹⁴⁵-) o a los diversos tipos clínicos que coexistieran dentro del diagnóstico de TDAH establecido con acuerdo al DSM-IV (o DSM-IV-TR).

En lo respecta a los grupos control las discrepancias son, como era esperable, mucho menores, aunque su significación es dudosa, ya que variables sustantivas como el sexo y la lateralidad no son coincidentes en las distintas muestras puesto que, en general, se ha pretendido igualarlas a las correspondientes del grupo TDAH. Esto es, los patrones morfométricos de los grupos control no son intrínsecamente relevantes; lo son únicamente como referente frente al que comparar las variables morfométricas (los volúmenes y los patrones de asimetría) de los correspondientes y disímiles grupos TDAH.

En lo concerniente al patrón de asimetría del núcleo caudado en el grupo control, de los 10 estudios en que se examinan, en 7 son coincidentes (hallamos una asimetría de predominio derecho del volumen total del caudado¹⁴⁶ y una asimetría con predominio izquierdo de la cabeza del caudado¹⁴⁷) o consistentes con el nuestro¹⁴⁸. Sólo 3 estudios¹⁴⁹ hallan resultados discordantes, probablemente debido a las diferencias en sexo y lateralidad en la composición de las muestras.

En lo que concierne al patrón de asimetría de las regiones prefrontales en los grupos control, éstos son examinados en 4 estudios (incluido éste). 3

¹⁴³ Barkley (1997). Para un comentario extenso de las distintas teorías neuropsicológicas, remítanse al epígrafe 1.3.4.

¹⁴⁴ Sagvolden (1991, 1998, en Sonuga-Barke, 2005).

¹⁴⁵ Sonuga-Barke (2004, 2005)

¹⁴⁶ Como en Castellanos (1994, 1996a) y Hill (2003).

¹⁴⁷ Como en Hynd (1993) y Pineda (2002).

¹⁴⁸ Nuestros resultados son consistentes con Mataró (1997) y Schrimsher (2002).

¹⁴⁹ Filipek (1997), Aylward (1997) y Pueyo (2000).

presentan una asimetría de predominio derecho¹⁵⁰ y 1, una simetría volumétrica¹⁵¹. Diferencias en la composición de las muestras y tal vez una inadecuada concordancia inter-observador del método de segmentación de la región prefrontal pueden explicar estas discrepancias.

¹⁵⁰ Castellanos (1996a), Filipek (1997) y Pueyo (2000). Este último en rango de tendencia estadística.

¹⁵¹ El presente estudio.

5.2. Significación neurobiológica

Nuestro estudio evidencia:

- (1) una disminución del volumen del núcleo caudado derecho in toto, así como del cuerpo de éste, pero no de su cabeza, en el grupo TDAH respecto del grupo control;
- (2) unos patrones de simetría volumétrica para la cabeza, el cuerpo y el total del núcleo caudado en grupo TDAH, que diferirían así del patrón de asimetría del grupo control, que presenta un patrón de asimetría de predominio izquierdo para la cabeza y de predominio derecho para el cuerpo y el total;
- (3) unos índices de asimetría distintos de modo estadísticamente significativo para la cabeza y el cuerpo y en rango de tendencia estadística para el total ($p = 0,06$), entre el grupo TDAH y del grupo control.

Conjeturamos que las anomalías anatómicas descritas implican o expresan deficiencias funcionales que son relevantes en la neurobiología del TDAH. Expondremos a continuación las distintas evidencias directas e indirectas procedentes de análisis morfométricos anatómico-conductuales, de la neuroanatomía funcional y de la neuropatología en que basamos esta conjetura (epígrafe 5.2.1).

Posteriormente, con el objeto de contextualizar nuestros hallazgos e integrarlos en el corpus neurobiológico del TDAH, glosaremos las evidencias directas e indirectas que apoyan la implicación del núcleo caudado en la fisiopatología del TDAH: procedentes del análisis genético (epígrafe 5.2.2); de la neuroquímica y de la neurofarmacología (epígrafe 5.2.3) y de los modelos animales del TDAH (epígrafe 5.2.4).

5.2.1. Relaciones anatómico-conductuales, neuroanatomía funcional y neuropatología: el núcleo caudado y el TDAH.

Diversos estudios ha aportado evidencia directa que apoya la relación de las anomalías morfométricas de los núcleos caudados en el TDAH y los déficit funcionales determinados con distintas pruebas neuropsicológicas. Casey (1997), en un estudio caso-control con 52 pacientes diagnosticados de TDAH y 26 controles sanos, hallaba una correlación entre la inhibición de respuesta en tres paradigmas experimentales que exploran los distintos subcomponentes del proceso atencional (selección sensorial, selección de respuesta y ejecución de respuesta) y los resultados de un análisis morfométrico por RM de las regiones prefrontales, los núcleos caudados y los globos pálidos. Las correlaciones implicaban principalmente los volúmenes del núcleo caudado derecho y el índice de asimetría de los núcleos caudados, que se correlacionaban en la dirección esperada con la exactitud o el tiempo de respuesta¹⁵².

Semrud-Clikeman (2000) hallaba en un análisis de regresión que la “asimetría inversa” de la cabeza del núcleo caudado (definida como aquella en la que el volumen derecho es igual o mayor que el volumen izquierdo) explicaba el 22 % de la varianza en la puntuación de la prueba de asociación de palabras y colores de Stroop¹⁵³ para el componente de

¹⁵² En el grupo TDAH los resultados fueron: (1) en el paradigma de selección sensorial, se hallaron una correlación entre la media de la exactitud y el volumen del núcleo caudado derecho ($r=0,60$; $p=0,03$) y entre los volúmenes de los núcleos caudados derecho e izquierdo y el tiempo medio de reacción ($r=-0,59$ y $r=-0,66$, respectivamente, con $p=0,04$), todas ellas en los ensayos de control; (2) para la selección de respuesta, se halló una correlación entre la asimetría del núcleo caudado (el derecho mayor que el izquierdo) y el tiempo medio de respuesta ($r=0,5$; $p<0,01$), en los ensayos de inhibición; y (3) para la ejecución de respuesta se halló una correlación entre una mayor simetría del núcleo caudado y el tiempo medio de reacción ($r=0,51$; $p<0,01$), en los ensayos de control. Otras correlaciones se hallaron para los resultados de estas pruebas y las morfometrías de las regiones prefrontales en el grupo TDAH. Otras correlaciones se hallaron en el grupo control (Casey, 1997).

¹⁵³ La prueba de asociación de palabras y colores de Stroop mide la habilidad de para inhibir respuestas frente a estímulos discordantes y su ejecución difiere entre la población normal y la población TDAH, que obtiene peores resultados en el componente de interferencia (Barkley, 1997). En el componente de colores, el sujeto debe nombrar el color de pequeños rectángulos coloreados; en el componente de palabras, debe leer los nombres de colores escritos en tinta negra; y, finalmente, en el componente de interferencia, debe nombrar el color de la tinta en que están escritos nombres de colores, aunque algunos de ellos no sean coincidentes.

colores, el 34% de la varianza en la puntuación para el componente de palabras y el 31% en la puntuación para el componente de interferencia en el grupo TDAH. Asimismo un análisis de regresión de la puntuación de la escala de externalización de la prueba CBCL de Achenbach¹⁵⁴ resultó en un efecto principal para el volumen de la cabeza del núcleo caudado izquierdo ($p=0,03$) y, en rango de tendencia estadística, para el volumen de la cabeza del núcleo caudado derecho, ambos en el grupo TDAH.

Finalmente, el volumen bilateral total del núcleo caudado¹⁵⁵ se correlacionaba (con el coeficiente de correlación de Pearson) significativa y negativamente con los resultados de la “Clinical Global Impressions Scale¹⁵⁶”, en una muestra de 139 pacientes diagnosticados de TDAH (Castellanos, 2002b). El volumen total bilateral del núcleo caudado también se correlacionaba con los resultados de un cuestionario para padres de problemas de atención infantil¹⁵⁷ en el mismo estudio.

La evidencia indirecta que, desde la neuroanatomía funcional y la neuropatología, apoya la implicación de los núcleos caudados en la neurobiología del TDAH procede fundamentalmente de las investigaciones anatómicas de Alexander (1986). Alexander postuló la existencia de diversos circuitos segregados y paralelos fronto-subcorticales para integrar coherentemente evidencias científicas de diversa procedencia, que incluían la neuroanatomía, la neurofisiología, la neurología y la experimentación

¹⁵⁴ La prueba CBCL de Achenbach (Achenbach, 1990, citado en Semrud-Clikeman, 2000) es un cuestionario para el análisis conductual infantil que realizan los padres. Las 2 escalas principales son la de internalización, que incluye conductas relacionadas con la tristeza, ansiedad e inatención, y la escala de externalización, que examina conductas como la hiperactividad o la agresión.

¹⁵⁵ También se correlacionaban significativamente los volúmenes de la sustancia gris de los lóbulos frontales y temporales y el volumen cerebeloso (los coeficientes de correlación de Pearson, r , estaban entre -0,16 para el volumen de la sustancia gris frontal y -0,26 para el volumen cerebeloso, todos con un nivel de significación $p<0,05$).

¹⁵⁶ Es una escala para la valoración global de la severidad de los trastornos mentales y el cambio en las condiciones clínicas en el transcurso del tiempo. Consta de 3 subescalas: (1) la escala de severidad de la enfermedad, (2) la escala de mejoría clínica y (3) el índice de eficacia (Guy, 1976).

¹⁵⁷ También se hallaban correlaciones para el volumen de la sustancia gris de los lóbulos frontales y temporales y el volumen cerebeloso. Los coeficientes de correlación de Pearson, r , estaban entre -0,16 y -0,22, con un nivel de significación $p<0,05$.

animal con primates, con el propósito de dilucidar la función de los ganglios basales.

Los núcleos caudados forman parte de los circuitos fronto-subcorticales (epígrafe 2.3.1) descritos por Alexander (1986). Todos los circuitos de Alexander se originan en el córtex prefrontal y después de distintos relevos neuronales, el último de los cuales es el tálamo, finalizan en el córtex prefrontal, cerrando el circuito. Como se ha comentado anteriormente, los circuitos fronto-subcorticales descritos por Alexander permiten explicar el hecho de que similares síndromes neuro-psiquiátricos resulten de la afectación del córtex frontal y de distintas regiones subcorticales. Los circuitos fronto-subcorticales en los que está directamente implicado el núcleo caudado son: el circuito dorso-lateral prefrontal (con la región dorso-lateral de la cabeza del núcleo caudado), el circuito lateral órbito-frontal (con la región ventro-medial de la cabeza), el circuito cingulado anterior (con la región ventro-medial de la cabeza) y el circuito óculo-motor (con el cuerpo). Cada uno de los 5 circuitos descritos tiene una vía directa y una vía indirecta (Alexander, 1990). La vía directa conecta el núcleo estriado (formado por los núcleos caudado, putamen y estriado ventral) con el complejo globo pálido interno-sustancia negra. La vía indirecta conecta el núcleo estriado con el globo pálido externo; éste con el núcleo subtalámico de Luys y, finalmente, el núcleo subtalámico de Luys con el complejo globo pálido interno-sustancia negra. Ambas vías se proyectan sobre el tálamo, que proyectándose a su vez sobre la región prefrontal cierra el circuito.

El circuito dorso-lateral se origina en el córtex prefrontal dorso-lateral, en las áreas 9 y 10 de Brodmann, y se proyecta sobre la región dorso-lateral de la cabeza del núcleo caudado. De ahí se proyectan sobre la región medio-dorsal del globo pálido interno y la región rostro-lateral de la pars reticulata de la sustancia negra. Desde éstos se proyecta sobre las regiones

ventral-anterior y medio-dorsal del tálamo. Finalmente, la región medio-dorsal del tálamo se proyecta sobre el córtex prefrontal dorso-lateral (Alexander, 1986; Tekin, 2002).

La afectación del circuito dorso-lateral se manifiesta como un déficit en las funciones ejecutivas (epígrafe 1.3.4), que como señalan diversas teorías neuropsicológicas (Barkley, 1997; Sergeant, 2000, 2003, 2005; Swanson, 1998; Denckla, 1996; Pennington, 1996), explicaría el núcleo sintomático del TDAH.

Las funciones ejecutivas aparecen históricamente en la literatura neuropsicológica como una construcción conceptual para referirse a aquellas funciones de control que implican la integridad de los lóbulos frontales, en particular, de las regiones prefrontales y los circuitos fronto-subcorticales en que se imbrican. No existe, sin embargo, un consenso sobre su contenido preciso entre los distintos investigadores. Zelazo (2002) define genéricamente las funciones ejecutivas como el conjunto de los procesos psicológicos implicados en el control consciente del pensamiento y la acción. Denckla (1996), en un intento de caracterizar las funciones ejecutivas que pueda además lograr un amplio acuerdo, las define como aquellas construcciones conceptuales que denotan procesos de control y que específicamente incluyen la inhibición conductual y la demora de la respuesta. Kolb (2003) describe cuatro componentes principales de las funciones ejecutivas: la memoria de trabajo (que permite el registro interno de eventos recientemente acaecidos con independencia de la información sensorial presente y, por tanto, el comportamiento guiado por eventos internos); el comportamiento guiado por eventos externos (que incluiría la facultad de inhibir la conducta dirigida por eventos externos); el comportamiento contextual y la conciencia autoconsciente o auto-conciencia (que permite la auto-regulación de la conducta en función de un sistema de referencia constituido por nuestra experiencia pasada y nuestros objetivos

futuros). Barkley (1997) (epígrafe 1.3.4) define las funciones ejecutivas como aquellas “acciones autodirigidas del individuo que son usadas para la auto-regulación” y considera 4: la memoria de trabajo, la internalización del discurso (o memoria de trabajo verbal), el sistema de valoración de la motivación y la reconstitución (concepto tomado de Bronowsky con el que se refiere a la facultad analítico-sintética que permite descomponer conductas pasadas en sus elementos integrantes y reorganizarlos en nuevas conductas). En el modelo de Barkley todas las funciones ejecutivas descritas dependen críticamente de un sistema de inhibición conductual. Aunque Barkley es ambiguo sobre si el sistema antedicho es propiamente una función ejecutiva, afirma con claridad que constituye su *conditio sine qua non*. Lo que resulta común en las definiciones de Zelazo, Denckla, Kolb y Barkley es la consideración de las funciones ejecutivas como procesos de control del pensamiento y de la conducta en los que una facultad de inhibición de la conducta sería un componente crucial. Como afirman diversas teorías neuropsicológicas (Barkley, 1997; Sergeant, 2000, 2003; Swanson, 1998; Denckla, 1996; Pennington, 1996) (epígrafe 1.3.4), un déficit en las funciones ejecutivas así definidas explicaría el núcleo sintomático del TDAH.

El circuito lateral órbito-frontal se origina en el córtex prefrontal órbito-frontal lateral, en las áreas 10 y 11 de Broadmann, y se proyecta sobre la región ventro-medial de la cabeza del núcleo caudado. Desde el núcleo caudado se proyecta sobre la región medio-dorsal del globo pálido interno y la región rostro-medial de la pars reticulata de la sustancia negra. Desde ambas regiones se proyecta sobre las regiones ventral-anterior y medio-dorsal del tálamo. Finalmente, desde el tálamo se proyecta sobre el córtex prefrontal órbito-frontal medial (Alexander, 1986; Tekin, 2002).

La afectación del circuito lateral órbito-frontal produce desinhibición conductual y labilidad emocional. La afectación derecha se manifiesta por

una acusada desinhibición conductual y desorganización de la conducta social (Tekin, 2002), rasgos ambos del TDAH.

El circuito cingulado anterior se origina en el córtex cingulado anterior (área 24 de Broadmann) y se proyecta sobre la denominada región límbica del estriado (la región ventro-medial del núcleo caudado, la región ventral del núcleo putamen, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio). Desde la región límbica del estriado se proyecta sobre la región rostro-medial del núcleo pálido interno, región ventral o subcomisural del núcleo pálido (así denominada la región del pálido inferior a la comisura blanca anterior) y región rostro-dorsal de la sustancia negra. Desde la región ventral del núcleo pálido se proyecta sobre el núcleo ventral anterior del tálamo. Finalmente, desde este núcleo talámico se proyecta sobre el córtex cingulado anterior. El circuito cingulado-anterior recibe aferencias del sistema límbico (Alexander, 1986; Tekin, 2002).

La afectación bilateral del circuito cingulado anterior, tanto cortical como subcortical, se manifiesta por un síndrome denominado mutismo acinético. En el mutismo acinético coexiste un estado de vigilia con una profunda apatía e indiferencia al dolor, hambre o sed. Existe asimismo una ausencia de movimientos espontáneos y de respuesta a órdenes verbales. La afectación unilateral, más frecuente, se manifiesta por un déficit de la motivación y una disminución de la inhibición de la respuesta en las pruebas “go/no-go¹⁵⁸” (Tekin, 2002). Un déficit de la motivación y pobres resultados en las pruebas “go-no go” han sido reportados en el TDAH (Barkley, 1997).

El circuito óculo-motor se origina en el campo ocular frontal (área 8 de Broadmann) y en el córtex parietal posterior y se proyecta sobre el cuerpo del núcleo caudado. Desde el núcleo caudado se proyecta sobre las

¹⁵⁸ La prueba “go/no-go” es una prueba de inhibición de la respuesta que requiere que un sujeto realice una acción motora en respuesta a un estímulo y que no la realice en respuesta a otro estímulo. Ambos estímulos se presentan en una secuencia rápida y aleatoria.

regiones dorso-medial del núcleo pálido y ventro-lateral de la sustancia negra. Desde ambas regiones se proyecta sobre la region medio-dorsal del tálamo. Finalmente, desde el tálamo se proyecta el área 8 de Broadmann (Alexander, 1986).

El circuito óculo-motor está implicado en los movimientos oculares sacádicos y anti-sacádicos, la fijación visual y la estimulación visual pasiva (Alexander, 1986). Los pacientes diagnosticados de TDAH, presentan dificultades en las tareas anti-sacádicas (Aman, 1998; Feifel, 2004), así como los pacientes con afectación frontal. Los movimientos sacádicos son desplazamientos conjugados e ipsilaterales de la mirada en respuesta a la aparición de un estímulo en la periferia del campo visual. En las tareas anti-sacádicas el sujeto tiene que inhibir un movimiento sacádico hacia un estímulo presentado periféricamente en el campo visual y desviar la mirada (movimiento anti-sacádico) hacia un punto equivalente en el campo visual opuesto. Recientes estudios con RM funcional (Matsuda, 2004) apoyan la implicación del circuito óculo-motor en las tareas anti-sacádicas.

5.2.2. La genética del TDAH, el DAT y el núcleo caudado

El núcleo caudado, junto con el núcleo putamen, es la región encefálica con la máxima densidad de los receptores del DAT (transportador de la dopamina) (Solanto, 2002). Como se ha comentado (apartado 1.3.6.2) el gen del DAT ha sido implicado repetidamente en la etiopatogenia del TDAH en los estudios de genética molecular. Ambos hechos considerados conjuntamente son una evidencia indirecta de la implicación del núcleo caudado en la fisiopatología del TDAH.

El DAT es una proteína de transporte transmembranal ligada a la bomba Na^+/K^+ que reduce la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica (Giros, 1992, citado en Krause, 2003). El DAT se halla en el botón presináptico, es el principal regulador de la concentración sináptica

de dopamina y es regulado en “feed-back” negativo por la concentración sináptica de dopamina (Krause, 2003). Está ampliamente aceptado que el metilfenidato y las anfetaminas, empleados en la farmacoterapia del TDAH, inhiben la recaptación de dopamina por el DAT (Krause, 2003). Las anfetaminas inhibirían además la exocitosis de dopamina en las sinapsis.

Diversos estudios de neuroimagen apoyan el papel del DAT en el TDAH. En uno de ellos, se empleaba el SPECT con [I131]-altropane (un radioligando con afinidad para los receptores DAT) para comparar la densidad de DAT entre un grupo de controles sanos y un grupo de adultos diagnosticados de TDAH. Se evidenciaba un aumento de la densidad estriatal de receptores de DAT del 70% en adultos con TDAH (Dougherty, 1999). En el otro, se mostraba, con SPECT y [Tc99m]-TRODAT-1 (un radioligando con afinidad para los receptores DAT), el aumento de la densidad estriatal de los receptores de DAT en un grupo de 10 adultos con TDAH respecto de un grupo control de 10 sujetos sanos. Asimismo, se observaba el posterior decremento a las 4 semanas de farmacoterapia con metilfenidato (Krause, 2000). No está claro, sin embargo, si el aumento de la densidad estriatal del DAT es la respuesta adaptativa a un aumento crónico y primario de la dopamina sináptica en el TDAH o bien es el responsable de la disminución de la dopamina sináptica (Solanto, 2001).

Diversos estudios genéticos han investigado el papel de gen que codifica el DAT (SLC6A3) en el TDAH. En un estudio de asociación familiar Cook (1995, citado en Faraone, 1998) demostraba una asociación entre el TDAH y el alelo 480-bp del gen del DAT. Este hallazgo fue replicado en un estudio genético poblacional por Waldman (1998, citado en Faraone, 1998), que mostraba una asociación entre el alelo 480-bp y el TDAH, el desorden de conducta, el síndrome de Gilles de la Tourette y el trastorno obsesivo-compulsivo. La asociación entre el TDAH y el alelo 480-bp fue

nuevamente replicada por Gill (1997, citado en Faraone, 1998) en un estudio de asociación familiar. Estos hallazgos sugieren que el alelo 480-bp del gen del DAT es un factor de riesgo para el TDAH y, probablemente, para otras enfermedades psiquiátricas.

5.2.3. La neuroquímica y la neurofarmacología del TDAH y el núcleo caudado

Aun cuando la neurobiología del TDAH dista de estar esclarecida, probablemente por su heterogenicidad (Biederman, 2005b), existe una amplia evidencia neurobiológica y farmacológica que apoya la hipótesis catecolaminérgica (Plitzka, 1996, 2005). Dicha hipótesis involucra los sistemas dopaminérgico y adrenérgico en la fisiopatología del TDAH (epígrafe 1.3.5), aunque no existe acuerdo sobre el sentido de los desequilibrios en ambos sistemas o la preponderancia de uno sobre otro. La abundancia de los receptores dopaminérgicos en los núcleos caudado y putamen, explica que muchos de los hallazgos procedentes tanto de la investigación neuroquímica como de la farmacología experimental y clínica involucren estos ganglios basales.

Las 4 principales proyecciones del sistema dopaminérgico son: 1) la proyección nigro-estriada (desde la sustancia negra mesencefálica hasta el núcleo estriado); 2) la proyección meso-cortical (desde el área tegmental ventral del mesencéfalo hasta el neo-córtex, en especial, las regiones prefrontales); 3) la proyección meso-límbica (desde el área tegmental ventral del mesencéfalo hasta el sistema límbico) y 4) la proyección hipotálamo-hipofisaria (desde el núcleo arcuato del hipotálamo a la hipófisis) (Krause, 2003). La proyección nigro-estriada es la que presenta una mayor concentración de dopamina (alrededor del 80% de la dopamina

encefálica) y la que regula las funciones de los circuitos-fronto subcorticales¹⁵⁹.

En las proyecciones dopaminérgica, como respuesta a un impulso nervioso, se libera dopamina almacenada en las vesículas del botón presináptico, que ejerce sus funciones a través de los receptores dopaminérgicos D1, D2, D3, D4 y D5¹⁶⁰. La principal regulación de la liberación sináptica de dopamina depende de la disponibilidad de dopamina intracelular y de la sensibilidad de los autorreceptores¹⁶¹. Como se ha comentado anteriormente, el principal mecanismo desactivador es el transportador de la dopamina (DAT), que está localizado en el botón presináptico y recapta la dopamina presente en la hendidura sináptica.

Existe una abundante evidencia farmacológica tanto directa como indirecta que apoya la implicación de los núcleos caudados en la fisiopatología del TDAH. Un estudio PET evidenció una ocupación del 50% de los receptores del DAT en los núcleos caudado y putamen después de la administración de metilfenidato marcado en primates a dosis en el rango terapéutico (Swanson 2001, citado en Solanto 2002). Como se ha

¹⁵⁹ El núcleo estriado está constituido por 2 estirpes neuronales distintas, los estriosomas y las células matriciales. Los estriosomas maduran antes, tienen menores concentraciones de dopamina, serotonina y acetilcolina y mayores concentraciones de proteína membranal asociada al sistema límbico, en comparación con las células matriciales. Las aferencias principales de los estriosomas son el córtex órbito-frontal, el córtex temporal y la ínsula. Los principales neuroreceptores de los estriosomas son los receptores dopaminérgicos D1, que reciben proyecciones desde la región ventral de la pars compacta de la sustancia negra. La principal eferencia estriosomal es GABA-érgica y se dirige hacia la región medial de la sustancia negra implicada en el circuito fronto-subcortical órbito-frontal. Las principales aferencias de las células matriciales son el córtex primario sensorio-motor post y pre-rolándico, las áreas de asociación temporo-parieto-occipitales y la circunvolución cingulada. Las células matriciales son ricas en receptores dopaminérgicos D2, que reciben proyecciones de la región dorsal de la pars compacta de la sustancia negra. Su principal eferencia es también GABA-érgica y se dirige a las regiones interna y externa del núcleo pálido y a la sustancia negra (Tekin, 2002).

¹⁶⁰ Los receptores dopaminérgicos D1 son los receptores inhibidores de las vías indirectas de los circuitos córtico-subcorticales. Los receptores dopaminérgicos D2 son excitatorios y se hallan en las vías directas de los circuitos antedichos (Tekin, 2002).

¹⁶¹ Los autorreceptores son receptores en la neurona presináptica sensibles al mismo neurotransmisor liberado por la neurona. Los autorreceptores dopaminérgicos pertenecen a 3 tipos: (1) autorreceptores reguladores de la excitabilidad neuronal (de localización somato-dendrítica, que actúan disminuyendo la excitabilidad neuronal); (2) autorreceptores reguladores de la síntesis de dopamina (en el botón presináptico, cuya función es la inhibición de la síntesis de dopamina) y (3) autorreceptores reguladores de la liberación (en el botón presináptico, cuya función es la inhibición de la exocitosis). Los autorreceptores pertenecen al tipo D2 (Jones, 1999).

comentado anteriormente, el metilfenidato, el fármaco más extensamente empleado en la farmacoterapia del TDAH, ejerce su acción mediante unión al bloqueo del DAT presináptico en las sinapsis dopaminérgicas. Otro estudio PET con 18-DFG, en adultos sanos, demostró un hipometabolismo en los núcleos caudado y putamen e hipermetabolismo en las regiones prefrontales y en el cerebelo, también después de la administración de metilfenidato (Volkow 1997). Interesantemente, un estudio con RM funcional (Vaidya, 1998) halló efectos contrapuestos en los pacientes infantiles con TDAH y los controles sanos en la modulación de la función fronto-estriatal tras la administración de metilfenidato en pruebas “go/no-go”. Mientras el metilfenidato aumentaba la activación en las regiones prefrontales en ambos grupos, sólo mejoraba la inhibición de la respuesta en las 2 pruebas “go/no-go” en los sujetos con TDAH. El hallazgo más destacable era, sin embargo, que producía una hiperactivación estriatal en el grupo TDAH y una hipoactivación estriatal en el grupo control. Vaidya concluye que la función fronto-estriatal es anómala en el TDAH, así como el efecto del metilfenidato sobre el núcleo estriado. Esto es concordante con el estudio de Volkow (1997) citado anteriormente, que hallaba un hipometabolismo en adultos sanos tras administración de metilfenidato, y sugeriría que la respuesta en dicho estudio podría haber sido la opuesta si se hubiera administrado a sujetos con TDAH. Sin embargo, diversos estudios PET con 18-FDG pre y post-administración de metilfenidato o dextroanfetamina a pacientes diagnosticados de TDAH han arrojado resultados dispares (Matochik, 1993, 1994; Ernst, 1994).

Un estudio con SPECT con el empleo de 99 mTc-HMPAO (Kim, 2001) examinó la variación en el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) tras la administración de metilfenidato en un muestra de 32 niños y adolescentes diagnosticados de TDAH. Kim halló que, respecto la determinación basal, el psicoestimulante producía un aumento bilateral del rCBF en las regiones

prefrontales, los núcleos caudados y el tálamo. La tasa de emparejamiento, la sensibilidad y la especificidad del SPECT respecto de la respuesta clínica fue del 77,1%, 80% y 79,2% respectivamente. Los resultados del estudio de Kim son concordantes con los de Vaidya (1998) y, al igual que estos últimos, apoyan el papel de los circuitos fronto-subcorticales en la fisiopatología del TDAH.

Volkow evidenció el efecto del metilfenidato administrado oralmente a dosis en el rango terapéutico sobre la concentración extracelular de dopamina en el núcleo estriado. Volkow (2001) diseña un estudio PET con raclopride marcado con carbono 11 (un radioligando de los receptores dopaminérgicos D2 que compite con la dopamina endógena) en adultos sanos. El estudio emplea un grupo control al que se le administra placebo y un grupo al que se le administra metilfenidato a dosis en el rango terapéutico. En este último grupo se detectó una disminución de la fijación de [11C]-raclopride en el núcleo estriado. Esto se interpretó como el resultado de una mayor ocupación de los receptores dopaminérgicos D2 por la dopamina endógena.

Similares resultados obtuvo Ilgin (2001) en un estudio de SPECT con 123I-IBZM (un radioligando de los receptores D2) en un grupo de pacientes con TDAH. En condiciones basales existía una disponibilidad de los receptores D2 superior a la reportada en la población normal. Tras la administración de metilfenidato, se produjo una hipocaptación estriatal, lo que se interpretó como resultado de una ocupación de los receptores D2 por la dopamina endógena liberada por efecto del metilfenidato.

Lou (2004) ha estudiado prospectivamente la relación entre el flujo sanguíneo cerebral determinado con 138-Xenón y SPECT al nacimiento, la función dopaminérgica estriatal y los resultados en una prueba

computerizada de atención, TOVA¹⁶². De 27 neonatos pre-término de alto riesgo que fueron sometidos a una determinación del flujo sanguíneo cerebral con SPECT y 138-Xenón dentro de las 48 horas del nacimiento, 7 de ellos fueron diagnosticados de TDAH entre los 5 y los 7 años. Otros 10 presentaban tal deterioro neurológico que impedía su examen neuropsicológico y fueron excluidos del estudio. Entre los 12 y los 14 años, a 6 de los 7 sujetos del grupo TDAH se les realizó un PET con [11-C]-raclopride (un radioligando de los receptores dopaminérgicos D2) y se sometieron a la prueba TOVA. Lou halló una correlación positiva entre el tiempo de respuesta y la variabilidad en la prueba TOVA y la captación de [11-C]-raclopride en los núcleos caudado y putamen. Asimismo evidenció una correlación negativa entre el flujo sanguíneo cerebral al nacimiento y la captación de [11-C]-raclopride. Estos hallazgos sugieren que la concentración de dopamina en los núcleos caudado y putamen se correlaciona positivamente con la atención, lo cual es consistente con la línea de evidencia aportada por Ilgin (2001). Sugieren también una posible etiopatogenia del TDAH, la afectación isquémica neonatal del sistema dopaminérgico en sujetos que podrían presentar una susceptibilidad genética.

La dependencia contextual de la respuesta al metilfenidato, así como aspectos de su farmacodinámica que implican el núcleo estriado, han sido elegantemente evidenciados en un estudio PET con [11C]-raclopride (un radioligando de los receptores dopaminérgicos D2) (Volkow, 2004). Se seleccionaron 2 tareas: una tarea de resolución de un problema matemático con refuerzo monetario¹⁶³ y una tarea neutra (contemplación pasiva de unas imágenes de escenarios naturales sin refuerzo monetario). Un grupo de

¹⁶² La prueba TOVA es una prueba computerizada para el estudio de la atención (Greenberg, 1993, citado en Lou, 2004).

¹⁶³ La tarea de resolución de un problema matemático se utiliza frecuentemente para valorar la respuesta al metilfenidato en los sujetos con TDAH.

adultos sanos realizó ambas tareas con posterioridad a la administración de un placebo o metilfenidato. Sólo en los sujetos que recibieron metilfenidato y realizaron la tarea matemática se demostró un aumento de la dopamina en el núcleo estriado (que se infirió por una hipocaptación del radioligando [11C]-raclopride respecto de la circunstancia experimental tarea neutra+placebo). El aumento de la dopamina estriatal se correlacionó con la percepción de la tarea matemática como interesante, según se reportó por los sujetos al ser interrogados al respecto. Volkow et al concluyeron que el metilfenidato realiza su efecto aumentando la dopamina estriatal lo que, a su vez, reviste de interés la tarea a realizar, que de otro modo aparecería como aburrida, y contribuye a aumentar la atención. La ausencia de respuesta en la circunstancia experimental tarea neutra+metilfenidato, que es discordante con el estudio previo del mismo grupo de investigadores (Volkow, 2001), puede explicarse por la distinta dosificación del metilfenidato (60 mg en el estudio realizado en el 2001 versus 20 mg en el realizado en el 2004, ambos por vía oral)

Un reciente estudio PET con [11C]-raclopride (Rosa-Neto, 2005) en un grupo de pacientes con TDAH corrobora que el metilfenidato también aumenta la concentración extracelular de dopamina en los núcleos estriados en esta población. Un estudio previo de Castellanos (1996c), tras un análisis de regresión, encontraba que la severidad de los síntomas y la concentración de ácido homovalínico (un metabolito de la dopamina) en el líquido céfalo-raquídeo eran los mejores factores predictivos de la respuesta a los psicoestimulantes. Ello, junto con los hallazgos reportados, que ya se han comentado anteriormente, de una elevación del DAT estriatal en el TDAH (Krause, 2000; Dougherty, 1999), lleva a Rosa-Neto a formular la hipótesis de que el metilfenidato a dosis terapéuticas aumenta la concentración de dopamina extracelular en los núcleos estriados proporcionalmente a la severidad de los síntomas de desatención y

impulsividad. En el estudio se observa una hipocaptación de [11C]-raclopride (radioligando de los receptores dopaminérgicos D2) en ambos núcleos estriados tras la administración de metilfenidato, que se interpreta que es el resultado de un aumento de la dopamina extracelular subsiguiente a la administración del fármaco. Interesantemente, en apoyo de la hipótesis a contrastar, se halla además una correlación entre la severidad de los síntomas de desatención e impulsividad determinados con la prueba computerizada de atención TOVA y la hipocaptación de [11C]-raclopride (expresado como índice de saturación de los receptores D2) en el núcleo estriado derecho¹⁶⁴. Esta asimetría del sistema dopaminérgico podría explicarse bien por una preservación de la asimetría normal, que coexistiría con un estado hipodopaminérgico en el TDAH, o bien por una aparición o acentuación de la misma en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

En efecto, la asimetría del sistema dopaminérgico en los núcleos caudados en la población sana fue señalada por Lackso (2000) en un estudio PET con una forma radiomarcada del 2-beta-carbometoxi-3-beta-(4-fluorofenil)-tropano, [18-F]-CFT, un radioligando del transportador de la dopamina, DAT. En el estudio, que estaba diseñado para examinar el sistema dopaminérgico estriatal en la esquizofrenia, se halló una superior concentración de DAT en el núcleo caudado derecho respecto el izquierdo en el grupo control, que desaparecía en el grupo de pacientes esquizofrénicos.

Ha habido otros estudios que han señalado también la correlación entre la sintomatología del TDAH y la función dopaminérgica en el núcleo caudado derecho. Jucaite (2005), en un estudio con RM y PET con [11C]-raclopride y [11C]-PE2I, radioligandos para los receptores D2 y DAT

¹⁶⁴ La correlación era negativa entre la atención (determinada por la prueba TOVA) y la disponibilidad de los receptores D2: esto es, un aumento de la dopamina sináptica favorecía los resultados de la prueba de atención TOVA.

respectivamente, halla una disminución de la densidad de receptores DAT en el mesencéfalo y una correlación significativa entre la captación de [11C]-raclopride en el núcleo caudado derecho y la hiperactividad. Cabe señalar que, aun cuando las diferencias en los índices de saturación (“binding potencial”) de los receptores DAT y D2 en el núcleo estriado del grupo TDAH respecto del grupo control no son estadísticamente significativas, las medias de aquél son mayores que la de éste¹⁶⁵.

Los hallazgos de Casey (1997) (epígrafe 5.2.1), junto con los de Rosa-Neto (2005), Jucaite (2005) y los nuestros propios, podrían sugerir que el volumen de los núcleos caudados, especialmente el derecho, y/o el índice de asimetría de los mismos expresen una anomalía en el sistema dopaminérgico (hipofunción) en el TDAH.

Es preciso, sin embargo, ser cautelosos en afirmar sin más que existe una hipofunción dopaminérgica en los núcleos caudados en el TDAH. Hay una considerable evidencia que apoya lo opuesto. En efecto, diversos estudios genéticos, empleando tecnología “knockout” para suprimir del genoma los genes que codifican la tiroxina hidroxilasa y los receptores dopaminérgicos D1, D2 y D4, es decir que o bien inhiben la síntesis de dopamina o interfieren en la transmisión dopaminérgica, han dado lugar a estirpes de ratones que presentan hipoactividad motora (Viggiano, 2003). El ratón DAT-KO, que carece del transportador de la dopamina, es un modelo animal del TDAH y muestra un aumento de la dopamina extraneuronal en el núcleo estriado.

Los niveles de ácido homovanilmandélico (HVA), un metabolito resultante del catabolismo de la dopamina, en el líquido céfalo-raquídeo de un grupo de un grupo de pacientes de 45 pacientes diagnosticados de TDAH y no medicados se correlacionaron positivamente con la severidad en la escala

¹⁶⁵ Asimismo, aunque en este estudio los autores no encuentran anomalías volumétricas estadísticamente significativas, el volumen medio total de los núcleos caudados en el grupo TDAH es inferior al del grupo control (así como el del núcleo putamen y el del mesencéfalo).

de hiperactividad de la prueba de Conners para profesores¹⁶⁶. A diferencia de Rosa-Neto (2005), creemos, con Pliszka (2005), que este hecho no apoyan la hipótesis hipodopaminérgica en el TDAH.

Tal como hemos mencionado, diversos estudios han demostrado (Ilgin, 2001; Volkow, 2005; Rosa-Neto, 2005) que el metilfenidato a dosis terapéuticas aumenta la dopamina estriatal en los pacientes diagnosticados de TDAH y en la población sana. Sin embargo, el metilfenidato es también un inhibidor del transportador de la noradrenalina y aumenta los niveles urinarios de normetanefrina, un catabolito que resulta del metabolismo extraneuronal de la noradrenalina por el enzima catecol-O-metiltransferasa. Es probable, por tanto, que sus efectos terapéuticos estén relacionados con su acción sobre ambos sistemas de neurotransmisión. Apoyan esta hipótesis, el hecho de que los agonistas alfa-2-adrenérgicos como la guanfacina sean útiles en el tratamiento del TDAH. Los receptores alfa-2-adrenérgicos son de localización pre y post-sináptica. Los primeros inhiben la liberación de noradrenalina en tanto que los segundos emulan la acción de la noradrenalina. Parece que la guanfacina actuaría preferentemente sobre los receptores alfa-2-adrenérgicos post-sinápticos. Por otra parte, drogas con efecto primordialmente dopaminérgico, como el piribidel o la amantadina, no han sido efectivas en ensayos piloto para el tratamiento del TDAH (Pliszka, 2005). En un estudio en que se administró L-DOPA a 16 niños con TDAH, este agonista dopaminérgico no tuvo ningún efecto en las medidas de laboratorio de la atención (Overtoom, 2003, citado en Pliszka, 2005).

Estos hechos entre otros nos muestran que la participación de los sistemas de neurotransmisores en la fisiopatología del TDAH dista de estar esclarecida.

¹⁶⁶ En este mismo estudio, la respuesta clínica al metilfenidato y a la dextroanfetamina se correlacionó positiva y significativamente en las distintas escalas de la prueba de Conners para profesores y padres (Castellanos, 1996c).

5.2.4. Los modelos animales del TDAH y el núcleo caudado

Distintos modelos animales han relacionado la función dopaminérgica en los núcleos caudado y putamen con rasgos conductuales propios del TDAH, y constituyen una fuente de evidencia indirecta de la implicación del núcleo caudado en la fisiopatología del TDAH.

El modelo de la rata coloboma, así denominada por la afectación oftálmica que la singulariza, resulta de la delección haploide de un segmento en el cromosoma 2q. Este segmento incluye el gen que codifica el SNAP-25, una proteína neuronal específica implicada en la exocitosis de neurotransmisores. La rata coloboma presenta una intensa hiperactividad espontánea y un retraso en la adquisición de habilidades motoras neonatales complejas. La hiperactividad responde favorablemente a los estimulantes. Por todo ello, ha sido propuesta como modelo animal del TDAH (Wilson 2000; Raber, 1997). A pesar de la ubicuidad del SNAP-25, la rata coloboma exhibe un déficit de liberación de dopamina inducida por los iones Ca^{2+} en el núcleo estriado dorsal (núcleos caudado y putamen), pero no en el núcleo estriado ventral (núcleo accumbens y tubérculo olfatorio) (Wilson, 2000; Raber, 1997). Esto indica una afectación de la vía nigro-estriada que podría explicar la hiperactividad motora (Wilson, 2000). La rata espontáneamente hipertensa (SHR) deriva de la estirpe Wistar Kyoto. Además de ser un modelo ampliamente utilizado en el estudio de la hipertensión, es también un modelo animal del TDAH (Sagvolden, 2005). La rata SHR exhibe hiperactividad, impulsividad y déficit de atención. La hiperactividad y la impulsividad responden favorablemente a la d-anfetamina. La rata SHR presenta un déficit en la traslación del transportador de la dopamina (DAT). Asimismo, presenta notables diferencias en la función dopaminérgica estriatal en comparación con las ratas de la estirpe Wistar Kyoto, que no presentan los rasgos conductuales

del TDAH. Destacan la menor liberación de dopamina inducida por la estimulación eléctrica en los núcleos caudado y putamen y en el córtex prefrontal, así como la mayor inhibición en la liberación de dopamina inducida por el quilpiride, un agonista de los receptores D2, en los núcleos caudado y putamen, pero no el núcleo accumbens ni en el córtex prefrontal (Russell, 1995).

Es también una evidencia indirecta de la implicación del núcleo caudado en la fisiopatología del TDAH, pero no de la hipótesis hipodopaminérgica, el ratón DAT-KO. Este modelo animal del TDAH es un ratón con ausencia del gen del DAT (modelo DAT- “knockout” o DAT-KO). El ratón DAT-KO presenta hiperactividad en situaciones nuevas, déficit en la inhibición de la conducta y pobres resultados en las pruebas de aprendizaje y memoria (Giros, 1996, citado en Faraone, 1998; Sagvolden, 2005). En los núcleos caudado y putamen, está aumentada la concentración de dopamina extracelular, así como la síntesis de dopamina, en tanto que está disminuida la actividad de la tiroxina y la dopamina hidroxilasas y la función de los autorreceptores dopaminérgicos (Jones, 1999). Asimismo se evidencia una profunda depleción de la dopamina intraneuronal, coexistiendo así una disminución de la densidad total de dopamina tisular total en el núcleo estriado con un aumento de la dopamina extracelular (Gainetdinov, 1999). En esta estirpe de ratones se observa también una sensibilización de los receptores post-sinápticos dopaminérgicos. A pesar de la ausencia de DAT en los ratones DAT-KO, la administración de metilfenidato disminuye su hiperactividad, probablemente por la participación de sistemas no-dopaminérgicos de las áreas límbicas (Sagvolden, 2005).

5.2.5. Significación neurobiológica: conclusión

La disminución del volumen del núcleo caudado derecho y su simetría volumétrica en el TDAH que hallamos en el presente estudio, se integra en

una considerable evidencia directa e indirecta procedente de los estudios de morfométricos anatómico-conductuales, la neuroanatomía funcional, la neurología y la experimentación animal.

Los análisis morfométricos anatómico-conductuales han mostrado que la anomalías morfométricas del núcleo caudado en el TDAH (la disminución del núcleo caudado derecho respecto del grupo control y su simetría volumétrica) se relacionan con rasgos conductuales, neuropsicológicos o clínicos del TDAH. Existe una consistente evidencia que permite interpretar las anomalías morfométricas antedichas como una expresión de la afectación de los circuitos fronto-subcorticales de Alexander.

La implicación de los núcleos caudados (y del núcleo caudado derecho, en particular) en la fisiopatología del TDAH que se desprende de nuestros hallazgos es consistente con las evidencias procedentes de la genética, la neuroquímica, la neurofarmacología y los modelos animales del TDAH. La carga genética del TDAH, su heredabilidad, es muy elevada. Los análisis genéticos han evidenciado que el alelo 480-bp de uno de los genes candidatos, el gen del DAT, hallados en distintos estudios de agregación familiar y de genética poblacional, se asocia a un riesgo aumentado de TDAH. El DAT es el transportador de la dopamina, ubicado presinápticamente en la sinapsis dopaminérgicas. El hecho de que el núcleo caudado, junto con el núcleo putamen, sea la región encefálica con una densidad superior de DAT es una evidencia indirecta de la implicación del núcleo caudado en la fisiopatología del TDAH.

Existe una amplia evidencia neurobiológica y farmacológica que apoya la hipótesis catecolaminérgica. Dicha hipótesis involucra los sistemas dopaminérgico y adrenérgico en la fisiopatología del TDAH. La abundancia de los receptores dopaminérgicos en los núcleos caudado y putamen, explica que muchos de los hallazgos procedentes tanto de la investigación neuroquímica como de la farmacología experimental y

clínica involucren estos ganglios basales. Una consistente línea de evidencia procedente de la neuroimagen funcional involucra la farmacodinamia del metilfenidato con el aumento de dopamina sináptica en los núcleos caudado y putamen y relaciona éste con su efecto farmacológico, que se manifiesta con la mejora en la realización de las pruebas neuropsicológicas relevantes en el TDAH y con la respuesta clínica. Esta línea de evidencia involucra consecuentemente el núcleo caudado en la fisiopatología del TDAH.

Diversos modelos animales del TDAH constituyen evidencias indirectas adicionales que dan soporte la implicación del núcleo caudado en la neurobiología TDAH, tanto desde la hipótesis hipodopaminérgica como desde la hipótesis hiperdopaminérgica.

5.3. Limitaciones

Queremos señalar algunas limitaciones del presente estudio.

(1) Todos los pacientes del grupo TDAH estaban recibiendo metilfenidato y se consideraban buenos respondedores. No es impensable que ambos factores (la medicación y la respuesta a la medicación) puedan influir en las anomalías morfométricas detectadas en los núcleos caudados (o en las diferencias no significativas halladas en las regiones prefrontales). Diferentes trabajos avalarían estas hipótesis. En un estudio cuyo objetivo era investigar los rasgos neuroanatómicos de pacientes diagnosticados de TDAH y de desorden de conducta de acuerdo con el DSM-IV, Bussing (2002) halló que los pacientes diagnosticados de TDAH que estaban recibiendo metilfenidato, con o sin comorbilidad, presentaban una disminución de los volúmenes bilateral total del núcleo caudado, así como del núcleo caudado izquierdo. Este estudio, sin embargo, empleaba una muestra relativamente pequeña. Por otra parte, un estudio de Castellanos (2002) cuyo objeto era investigar las trayectorias del desarrollo de las anomalías volumétricas reportadas en el TDAH, con una muestra notablemente mayor, no hallaba diferencias volumétricas en los núcleos caudados entre los pacientes tratados con metilfenidato (n=103) y los pacientes que no recibían ni habían recibido ningún tipo de medicación (n=49). Castellanos, en cambio, hallaba que en este último grupo los volúmenes globales y regionales (incluida la región frontal) de la sustancia blanca eran inferiores, tanto comparados con el grupo control, como con el grupo TDAH que recibía metilfenidato. Filipek (1997), en un estudio cuyo objetivo era examinar las anomalías volumétricas en los pacientes con TDAH, hallaba diferencias significativas en el volumen de la sustancia blanca retrocallosa izquierda y derecha, que estaba disminuida en los no respondedores. No detectaba, en cambio, ninguna anomalía volumétrica en

los núcleos caudados. Aun cuando es obvio, por lo anteriormente expuesto, que hay discordancias en la literatura científica sobre el papel que juega la medicación y la respuesta a la misma en las anomalías anatómicas presentes en el TDAH, parece prudente limitar la generalización de nuestros resultados a la población de pacientes con TDAH que reciben metilfenidato. Ulteriores estudios deberían realizarse con el objeto de dilucidar si existen diferencias en la neuroanatomía de los pacientes con TDAH en relación con la farmacoterapia con metilfenidato y la respuesta a la misma (epígrafe 5.4).

(2) Nuestra muestra incluye pacientes con los 3 distintos tipos de TDAH según el DSM-IV-TR, desatento, hiperactivo-impulsivo y combinado, pero no realizamos un examen de cada uno de ellos para determinar eventuales diferencias en las bases anatómicas de estos tipos clínicos. La razón por la cual no realizamos dicho examen es que éste conllevaría la fragmentación de la muestra en submuestras demasiado pequeñas, con la consiguiente disminución de la potencia estadística del estudio. Pudiera ser el caso, por tanto, que existieran distintas anomalías anatómicas que tendieran a anularse cuando se consideran conjuntamente (fenómeno “screen off”).

(3) Nuestra muestra TDAH, como ocurre mayoritariamente en los estudios de análisis morfométricos en el TDAH, es una muestra referida, aquí desde una unidad de psiquiatría de un hospital universitario. Idealmente, la selección muestral habría de ser aleatoria.

(4) Aunque se intentó controlar las variables de confusión de sexo, lateralidad y edad cronológica en el grupo control por un muestreo de conveniencia, la proporción de niñas es distinta en los 2 grupos.

(5) A nuestro juicio, el método de segmentación de la región prefrontal que hemos empleado presenta deficiencias. Como se ha comentado anteriormente, el método está extraído de Filipek (1997). Este autor reporta una disminución total del volumen de la región prefrontal derecha, así

como del volumen de la sustancia blanca de la misma. Semrud-Clikeman (2000), sin embargo, empleando también la metodología de Filipek en un subgrupo de la muestra de este último estudio, no halla una disminución del volumen de la región prefrontal derecha in toto sino solamente del volumen de la sustancia blanca de la región prefrontal derecha. Finalmente, nosotros no hallamos diferencias estadísticamente significativas respecto del grupo control, sino únicamente unos valores medios de los volúmenes de ambas regiones prefrontales menores. El hecho de que los 3 grupos empleando el mismo método de segmentación obtengamos resultados discordantes podría ser el resultado de una inaceptable variabilidad inter-observador del mismo. Por otra parte, como comentamos anteriormente, en un estudio llevado a cabo por nuestro grupo (Carmona, 2005), empleando una técnica de "optimized voxel-based morphometry", hemos hallado una disminución significativa del volumen de la sustancia gris en las áreas de Brodmann 11 y 47, que corresponden al córtex prefrontal inferior. Dicha región no está incluida en el método de segmentación empleado.

5.4. Futuras líneas de investigación

Creemos que sería deseable que otros grupos de investigación replicaran nuestros resultados con el empleo del método de segmentación de los núcleos caudados que hemos diseñado y aplicado. Idealmente, estos estudios deberían emplear muestras grandes en donde estuvieran suficientemente representados los diferentes subtipos clínicos de TDAH (principalmente, los recogidos en el DSM-IV-TR). Ello permitiría el examen de eventuales diferencias neuroanatómicas entre los mismos.

Sería también interesante realizar estudios morfométricos de las regiones fronto-caudadas de tipos etiológicos dispares (factores de riesgo fetal i/o perinatal frente a factores genéticos), o de diversos perfiles neuropsicológicos (los modelos del déficit de las funciones ejecutivas, disfunción motivacional o la aversión a la demora –“delay aversión”-) que pueden coexistir dentro del diagnóstico de TDAH establecido con acuerdo al DSM-IV (o DSM-IV-TR), para dilucidar sus eventuales relaciones con hipotéticos correlatos neuroanatómicos.

Los nuevos estudios deberían asimismo emplear muestras de tamaño adecuado de sujetos con TDAH sometidos a farmacoterapia y de sujetos con TDAH que no hayan recibido medicación. Sería también recomendable incluir un número suficiente de pacientes con TDAH no respondedores a la medicación. Todo ello con el fin de examinar eventuales diferencias neuroanatómicas en estos grupos.

Nuestro método de segmentación de los núcleos caudados es manual, lo que conlleva un sustancial consumo de tiempo y la necesidad de que lo aplique un investigador con un adecuado conocimiento neurorradiológico. Tanto para futuros estudios de investigación que requieran el análisis de los volúmenes de los núcleos caudados como para un eventual uso clínico como herramienta auxiliar en el diagnóstico, sería deseable su

automatización. Nuestro grupo está actualmente diseñando un programa para la segmentación automatizada de los núcleos caudados y sus regiones que ha arrojado resultados preliminares alentadores.

El método de segmentación de las regiones prefrontales empleado es probablemente deficiente. Sería preciso diseñar un nuevo método de segmentación con una adecuada concordancia inter-observador que, además, incluyera el córtex prefrontal inferior. Como se ha mencionado, un estudio paralelo de nuestro grupo, con una técnica de “voxel-based morphometry” ha revelado diferencias volumétricas significativas entre el grupo TDAH y el grupo control en esta región del córtex prefrontal. El nuevo método debería incluir esta región. Idealmente, habría de ser susceptible de automatización para facilitar la investigación ulterior o su eventual uso clínico.

6. CONCLUSIÓN

El presente estudio, con un diseño caso-control retrospectivo ex post facto y una muestra de 39 sujetos en edad pediátrica diagnosticados de TDAH de acuerdo con el DSM-IV-TR, realiza un análisis morfométrico de las regiones prefrontales y los núcleos caudados en el TDAH, con el empleo de la resonancia magnética estructural y procedimientos de delimitación manual de las ROI. El propósito genérico es dilucidar si existen anomalías estructurales de las regiones prefrontales y los núcleos caudados involucrados en la neurobiología del TDAH, como ha sido referido, aunque con unos resultados ampliamente discordantes, por distintos grupos de investigación. Este propósito genérico se concreta en los siguientes objetivos:

- (1) Determinar los volúmenes de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de la cabeza y del cuerpo de estos últimos, en el grupo de controles sanos y en el grupo TDAH.
- (2) Determinar el patrón de simetría/asimetría de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de la cabeza y del cuerpo de estos últimos, en el grupo de controles sanos y en el grupo TDAH.
- (3) Comparar los volúmenes de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de la cabeza y del cuerpo de estos últimos, en el grupo de controles sanos y en el grupo TDAH.
- (4) Comparar el patrón de simetría/asimetría de las regiones prefrontales y de los núcleos caudados, así como de la cabeza y del cuerpo de estos últimos, en el grupo de controles sanos y en el grupo TDAH.

El paradigma neurobiológico dominante en el TDAH está integrado por un corpus teórico que presenta un déficit de las funciones ejecutivas como la disfunción nuclear del TDAH. Los loci neurobiológicos del TDAH serían los circuitos fronto-subcorticales descritos por Alexander. De acuerdo con consideraciones teóricas sobre la relación entre el volumen y la función en las estructuras nerviosas y con evidencias de estudios morfométricos con

análisis de las relaciones anatómico-conductuales de los constituyentes de los circuitos fronto-subcorticales, postulamos la siguiente hipótesis:

Existen anomalías morfométricas en las regiones prefrontales y/o en los núcleos caudados y/o en las regiones integrantes de éstos en los pacientes con TDAH.

Nuestros resultados confirman nuestra hipótesis ya que muestran:

- (1) una disminución del volumen total así como del volumen del cuerpo, pero no del volumen de la cabeza, del núcleo caudado derecho, respecto del grupo control;
- (2) unos volúmenes total, del cuerpo y de la cabeza del núcleo caudado izquierdo normales en el grupo TDAH respecto del grupo control;
- (3) unos patrones de simetría volumétrica para la cabeza, el cuerpo y el total del núcleo caudado, que diferirían así del patrón de asimetría del grupo control, que presenta un patrón de asimetría de predominio izquierdo para la cabeza y de predominio derecho para el cuerpo y el total;
- (4) unos índices de asimetría distintos de modo estadísticamente significativo para la cabeza y el cuerpo y en rango de tendencia estadística para el total ($p = 0,06$), respecto del grupo control; y
- (5) un volumen normal de ambas regiones prefrontales con simetría volumétrica y un índice de asimetría que no difiere de modo estadísticamente significativo del grupo control.

La comparación y análisis de estos hallazgos a la luz de los obtenidos en otros estudios morfométricos de los núcleos caudados y de las regiones prefrontales en el TDAH nos hace concluir que, a nuestro juicio, en el TDAH pediátrico:

- (1) existe evidencia suficiente para afirmar que el volumen total del núcleo caudado derecho está disminuido en TDAH;

- (2) no existe evidencia suficiente de la anormalidad volumétrica de las demás regiones; y
- (3) no existe evidencia suficiente para apoyar ningún patrón de asimetría de los núcleos caudados y de las regiones prefrontales.

La disminución del volumen total del núcleo caudado derecho en el TDAH se integra en las evidencias procedentes de los estudios morfométricos con análisis de relaciones anatómico-conductuales, de la neuroanatomía funcional, de la neurología y de la experimentación animal.

La disminución del volumen total del núcleo caudado derecho refuerza así la hipótesis que considera al núcleo caudado implicado en la fisiopatología del TDAH, que se apoya sobre una considerable evidencia procedente de la genética, la neuroquímica, la neurofarmacología y los modelos animales.

Las discrepancias en las demás variables morfométricas fronto-caudadas en los grupos TDAH de los diversos estudios probablemente no sean sólo artefactuales, sino que indiquen una inherente heterogeneidad neurobiológica del TDAH que podría obedecer a factores etiológicos dispares (factores de riesgo fetal i/o perinatal frente a factores genéticos), a diversos perfiles neuropsicológicos (los modelos del déficit de las funciones ejecutivas, de la disfunción motivacional o de la aversión a la demora –“delay aversión”-) o a los diversos tipos clínicos que coexisten dentro del diagnóstico de TDAH establecido con acuerdo al DSM-IV (o DSM-IV-TR).

Ulteriores análisis morfométricos con muestras de gran tamaño con una adecuada representación de los diversos tipos clínicos, etiológicos y/o neuropsicológicos serían deseables para dilucidar la neuroanatomía del TDAH y contribuir así a discernir sus fundamentos neurobiológicos. Análisis de índole similar deberían dirigirse a replicar las diferencias neuroanatómicas en el TDAH que se han asociado aislada e

inconsistentemente a la farmacoterapia específica, la respuesta a la misma o al sexo.

En estos estudios, podría resultar útil el empleo de nuestra metodología de segmentación del núcleo caudado que permite analizar la contribución diferencial a las eventuales anomalías morfométricas de la región anterior (cabeza) y de la región posterior (cuerpo). En cambio, a nuestro juicio, se requeriría aplicar otro procedimiento de segmentación de la región prefrontal, ya que probablemente excluye subregiones de las regiones prefrontales afectadas en el TDAH y presente una inadecuada concordancia inter-observador.

7. BIBLIOGRAFIA

- Achenbach TM, Edelbrock C. Manual for the Child Behaviour Checklist and Revised Child Behaviour Profile. Burlington: University of Vermont; 1983.
- Achenbach TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev* 2000; 21: 265-71.
- Achenbach TM. Child Behaviour Checklist. Burlington: University of Vermont; 1990.
- Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(4): 356-63.
- Agartz I, Shoaf S, Rawlings RR, Momenan R, Hommer DW. CSF monoamine metabolites and MRI brain volumes in alcohol dependence. *Psychiatry Res* 2003; 122(1): 21-35.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85:119-46.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(7): 663-4.
- Aman CJ, Roberts J, Pennington BF. A neuropsychological examination of the underlying deficit in attention deficit hyperactivity disorder: frontal lobes versus right parietal lobe theories. *Developmental Psychology* 1998; 34: 956-969.

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2^a ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1968.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3^a ed. Washington, DC. American Psychiatric Association; 1980.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3^a ed., revisada. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a ed., Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2002.
- Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1377-84.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry. The methods. *Neuroimage* 2000; 11(6 Pt 1): 805-21.
- Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Hu J, Wu H, Patel M, Aupperle P, Pollack S. Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. *Psychol Med* 1999; 29(3): 629-38.
- Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E, Cervellione KL, Rhinewine J, Kane JM, Adelman A, Milanaik R, Maytal J, Diamond A, Szeszko P, Ardekani BA. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57(5): 448-55.

- Aylward EH, Harris GJ, Hoehn-Saric R, Barta PE, Machlin SR, Pearlson GD. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 1996a; 53(7): 577-84.
- Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1996b; 11(2): 112-5.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 2002; 111(2): 279-89.
- Barkley RA. *TDAH and the nature of self-control*. New-York: Guilford Press; 1997.
- Baumgardner TL, Singer HS, Denckla MB, Rubin MA, Abrams MT, Colli MJ, Reiss AL. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996; 47(2): 477-82.
- Berger A, Posner MI. Pathologies of brain attentional networks. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(1): 3-5.
- Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998; 50(4): 1087-93.
- Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005a; 366(9481): 237-48.
- Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon S, Warburton R, Reed E. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(6): 464-70.

- Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005b; 57(11): 1215-20.
- Bleich S, Sperling W, Degner D, Graesel E, Bleich K, Wilhelm J, Havemann-Reinecke U, Javaheripour K, Kornhuber J. Lack of association between hippocampal volume reduction and first-onset alcohol withdrawal seizure. A volumetric MRI study. *Alcohol Alcohol* 2003; 38(1): 40-4.
- Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK, Clasen LS, Sharp WS, Inoff-Germain G, Wavrant-De Vrieze F, Arcos-Burgos M, Straub RE, Hardy JA, Castellanos FX, Rapoport JL. Support for association between TDAH and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134(1): 67-72.
- Borys SV, Spitz HH, Dorans BA. Tower of Hanoi performance of retarded young adults and non-retarded children as a function of solution length and goal state. *J Exp Child Psychol* 1982; 33(1): 87-110.
- Bradley C. Behavior of children receiving Bensedrine. *Am J Psychiatry* 1937; 94: 577-585.
- Brambilla P, Hardan A, di Nemi SU, Perez J, Soares JC, Barale F. Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain Res Bull* 2003; 61(6): 557-69.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1):115-8.
- Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, Delaney RC, McCarthy G, Charney DS, Innis RB. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152(7): 973-81.

- Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney DS. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997; 41(1): 23-32.
- Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry* 1999; 45(7): 797-805.
- Briggs GG, Nebes RD. Patterns of hand preference in a student population. *Cortex* 1975; 11(3): 230-8.
- Bronowski J. Human and animal languages. En: Ariotti PE, Bronowski R, eds. *A Sense of the Future: Essays in Natural Philosophy*. Cambridge: MIT Press; 1977.
- Brown MA, Semelka RC. *MRI. Basic principles and applications*. 3^a. ed. Hoboken: Wiley-Liss; 2003.
- Bushong SC. *Magnetic resonance imaging. Physical and biological principles*. 3.^a ed. Houston: Mosby; 2003.
- Bussing R, Grudnik J, Mason D, Wasiak M, Leonard C. TDAH and conduct disorder: an MRI study in a community sample. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3(4): 216-20.
- Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Tremols V, Soliva JC, Rovira M, Tomas J, Raheb C, Gispert JD, Batlle S, Bulbena A. Global and regional gray matter reductions in TDAH: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005; 389(2): 88-93.
- Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*. 2002; 16(4): 1038-51.
- Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, Vauss YC, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Rapoport JL. Implication of right frontostriatal circuitry in response

- inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(3): 374-83.
- Castellanos FX, Acosta MT. El síndrome de déficit de atención con hiperactividad como expresión de un trastorno funcional orgánico. *Rev Neurol* 2002a; 35(1): 1-11.
 - Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Marsh WL, Gulotta CS, Potter WZ, Ritchie GF, Hamburger SD, Rapoport JL. Cerebrospinal fluid homovanillic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 1996c; 14(2): 125-37.
 - Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, Vaituzis AC, Blumenthal JD, Nelson J, Bastain TM, Zijdenbos A, Evans AC, Rapoport JL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(3): 289-95.
 - Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, Marsh WL, Vaituzis AC, Kaysen D, Hamburger SD, Rapoport JL. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151(12): 1791-6.
 - Castellanos FX, Giedd JN, Hamburger SD, Marsh WL, Rapoport JL. Brain morphometry in Tourette's syndrome: the influence of comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurology* 1996b; 47(6): 1581-3.
 - Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie GF, Rajapakse JC, Rapoport JL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996a; 53(7): 607-16.

- Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long RE, Giedd JN, Sharp W, Marsh WL, Walter JM, Hamburger SD, Ginns EI, Rapoport JL, Sidransky E. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol Psychiatry* 1998; 3(5): 431-4.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002b; 288(14): 1740-8.
- Castellanos FX, Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Giedd JN, Rapoport JL. Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9): 1693-6.
- Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997; 36(7): 381-93.
- Caviness VS Jr, Lange NT, Makris N, Herbert MR, Kennedy DN. MRI-based brain volumetrics: emergence of a developmental brain science. *Brain Dev* 1999; 21(5): 289-95.
- Clarke LP, Velthuizen RP, Camacho MA, Heine JJ, Vaidyanathan M, Hall LO, Thatcher RW, Silbiger ML. MRI segmentation: methods and applications. *Magn Reson Imaging* 1995; 13(3): 343-68.
- Conners C, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. Revision and restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): factor structure, reliability and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998b; 26 (4): 279-91.

- Conners C, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners Parent Rating Escales (CPRS-R): factor structure, reliability and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998a; 26 (4): 257-68.
- Conners CK. Conners' Continuous Performance Test (CPT) manual. Toronto: Multi-Health Systems; 1994.
- Conners CK. Conners' Rating Scale manual. Toronto: Multi-Health Systems; 1990.
- Convit A, De Leon MJ, Tarshish C, De Santi S, Tsui W, Rusinek H, George A. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18(2): 131-8.
- Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56(4): 993-8.
- Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1999; 156(8): 1200-4.
- Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne R. Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160(2): 387-93
- Courchesne E, Townsend J, Saitoh O. The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology* 1994; 44(2): 214-23.
- Cutting LE, Cooper KL, Koth CW, Mostofsky SH, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Megalencephaly in NF1: predominantly white matter contribution and mitigation by TDAH. *Neurology* 2002; 59(9): 1388-94.

- Damadian RV. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971; 171: 1151-1153.
- Damasio AR. *Descartes' error: emotion, reason and the human brain*. New York: Grosset/Putnam; 1994.
- Damasio AR. On some functions of the human prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 769: 241-51.
- DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(1): 63-8.
- Denckla MB, Rudel R. Rapid "automatized" naming of pictured objects, colors, letters and numbers by normal children. *Cortex* 1974; 10(2): 186-202.
- Denckla MB. A theory and model of executive function: a neuropsychological perspective. En: Lyon GR, Krasgenor NA, eds. *Attention, Memory and Executive Function*. Baltimore: Paul Brookes; 1996: 263-78.
- Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999; 354(9196):2132-3.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997; 386(6627): 824-7.
- Du AT, Schuff N, Zhu XP, Jagust WJ, Miller BL, Reed BR, Kramer JH, Mungas D, Yaffe K, Chui HC, Weiner MW. Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. *Neurology* 2003; 60(3): 481-6.
- Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, Kahn RS, van Engeland H. Magnetic resonance

- imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(3): 332-40.
- Edelbrock, C. Problems and issues in using rating scales to assess child personality and psychopathology. *School Psychology Review*. 1983; 12: 293-299.
 - Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol* 1995; 52(8): 794-801.
 - Egan M, Hyde T. Schizophrenia: neurobiology. En: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7^a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 1129-1146.
 - Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Liebenauer L, Fitzgerald GA, Cohen RM. Effects of intravenous dextroamphetamine on brain metabolism in adults with attention-deficit hyperactivity disorder (TDAH). Preliminary findings. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30(2): 219-25.
 - Estruch R, Nicolas JM, Salamero M, Aragón C, Sacanella E, Fernández-Sola J, Urbano-Márquez A. Atrophy of the corpus callosum in chronic alcoholism. *J Neurol Sci* 1997 10; 146(2): 145-51.
 - Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44(10): 951-8.
 - Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1313-23.

- Feifel D, Farber RH, Clementz BA, Perry W, Anllo-Vento L. Inhibitory deficits in ocular motor behavior in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56(5): 333-9.
- Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48(3): 589-601.
- Foster LM, Hynd GW, Morgan AE, Hugdahl K. Planum temporale asymmetry and ear advantage in dichotic listening in Developmental Dyslexia and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (TDAH). *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8(1): 22-36.
- Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, Jager M, Leinsinger G, Hahn K, Moller HJ. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51(9): 708-14.
- Fuster JM. Memory and planning: two temporal perspectives of frontal lobe function. En: Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic, eds. *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. New York: Raven Press; 1995: 9-18.
- Fuster JM. *The prefrontal cortex*. New York: Raven Press; 1980.
- Fuster JM. *The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. 2^a. ed. New York: Raven Press; 1989.
- Gadow KD, Sprafkin J. *Child Symptom Inventories manual*. New York: Stony Brook; 1994.
- Gainetdinov RR, Jones SR, Caron MG. Functional hyperdopaminergia in dopamine transporter knock-out mice. *Biol Psychiatry* 1999; 46(3): 303-11.

- Gerring J, Brady K, Chen A, Quinn C, Herskovits E, Bandeen-Roche K, Denckla MB, Bryan RN. Neuroimaging variables related to development of Secondary Attention Deficit Hyperactivity Disorder after closed head injury in children and adolescents. *Brain Inj* 2000; 14(3): 205-18.
- Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, Rapoport JL. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151(5): 665-9.
- Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2): 281-3.
- Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LA, Narula V, Mac Master FP, Stewart CM, Rosenberg DR. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(5): 449-56.
- Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997; 2(4): 311-3.
- Giros B, el Mestikawy S, Godinot N, Zheng K, Han H, Yang-Feng T, Caron MG. Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Mol Pharmacol* 1992; 42(3): 383-90.
- Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in

- mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996; 379(6566): 606-12.
- Golden C. Stroop color and word test. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1990.
 - Goldman-Rakic PS. Anatomical and functional circuits in prefrontal cortex of nonhuman primates: relevance to epilepsy. En: Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS, eds. *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. New York: Raven Press; 1995a: 51-65.
 - Goldman-Rakic PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci* 1995b; 769: 71-83.
 - Goldman-Rakic PS. Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Dev* 1987; 58:601-622.
 - Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol* 1978; 6(2): 221-36.
 - Grant EA, Berg EA. Wisconsin Card Sorting Test. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1990.
 - Greenberg LM, Waldman ID. Developmental normative data on the test of variables of attention (T.O.V.A.). *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34(6): 1019-30.
 - Gronwall D, Wrightson P. Memory and information processing capacity after closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44(10): 889-95.
 - Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, Orr SP, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Pitman RK. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40(11): 1091-9.

- Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
- Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7(5): 393-403.
- Halperin JM, Gittelman R. Do hyperactive children and their siblings differ in IQ and academic achievement? *Psychiatry Res* 1982; 6(2): 253-8.
- Hardan AY, Minshew NJ, Keshavan MS. Corpus callosum size in autism. *Neurology* 2000; 55(7): 1033-6.
- Hashemi RH, Bradley WG, Lisanti CJ. MRI. The basics. 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Hedges DW, Allen S, Tate DF, Thatcher GW, Miller MJ, Rice SA, Cleavinger HB, Sood S, Bigler ED. Reduced hippocampal volume in alcohol and substance naive Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16(4): 219-24.
- Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. San Diego, CA: Academic Press; 1985.
- Heiden A, Kettenbach J, Fischer P, Schein B, Ba-Ssalamah A, Frey R, Naderi MM, Gulesserian T, Schmid D, Trattnig S, Imhof H, Kasper S. White matter hyperintensities and chronicity of depression. *J Psychiatr Res* 2005; 39(3): 285-93.
- Herskovits EH, Megalooikonomou V, Davatzikos C, Chen A, Bryan RN, Gerring JP. Is the spatial distribution of brain lesions associated with closed-head injury predictive of subsequent development of

- attention-deficit/hyperactivity disorder? Analysis with brain-image database. *Radiology* 1999; 213(2): 389-94.
- Herve PY, Crivello F, Perchey G, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *Neuroimage* 2006; 29(4): 1066-79.
 - Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Thiel T, Haegele K, Hennig J, Ebert D. Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2002; 328(3): 319-21.
 - Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J, Brooks W. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology* 2003; 17(3): 496-506.
 - Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol.* 1973; 46(552):1016-22.
 - Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos D, Marshall R, Gonzalez JJ, Voeller KK. Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol* 1993; 8(4): 339-47.
 - Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D, Lyytinen H. Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil* 1991; 24(3): 141-6.
 - Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 1990; 47(8): 919-26.

- Ilgin N, Senol S, Gucuyener K, Gokcora N, Sener S. Is increased D2 receptor availability associated with response to stimulant medication in TDAH? *Dev Med Child Neurol* 2001; 43(11): 755-60.
- Inoue E, Hori S, Narumi Y, et al. Portal-systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. *Radiology* 1991; 179: 551-555.
- Inoue E, Hori S, Narumi Y, Fujita M, Kuriyama K, Kadota T, Kuroda C. Portal-systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. *Radiology* 1991; 179(2): 551-5.
- Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, Edland SD, Smith GE, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002; 58(5): 750-7.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55(4): 484-89.
- Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Cha RH, Tangalos EG, Petersen RC. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004; 62(4): 591-600.
- Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, Grant I, Schuckit M, Cermak LS. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991 Jun; 15(3): 418-27.

- Jones SR, Gainetdinov RR, Hu XT, Cooper DC, Wightman RM, White FJ, Caron MG. Loss of autoreceptor functions in mice lacking the dopamine transporter. *Nat Neurosci* 1999; 2(7): 649-55.
- Jucaite A, Fernell E, Halldin C, Forsberg H, Farde L. Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57(3): 229-38.
- Kahn E, Cohen LH. Organic drivenness: a brain-stem syndrome and experience-with case reports. *N Engl J Med* 1934; 210: 748-756.
- Kanh RS. http://www.smri.nl/pdf/Brain_Morphology.pdf 2001.
- Kaplan DM, Liu AM, Abrams MT, Warsofsky IS, Kates WR, White CD, Kaufmann WE, Reiss AL. Application of an automated parcellation method to the analysis of pediatric brain volumes. *Psychiatry Res* 1997; 76(1): 15-27.
- Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH, Folley BS, Cooper K, Mazur-Hopkins P, Kofman O, Singer HS, Denckla MB, Pearlson GD, Kaufmann WE. MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 2002; 116(1-2): 63-81.
- Kates WR, Warsofsky IS, Patwardhan A, Abrams MT, Liu AM, Naidu S, Kaufmann WE, Reiss AL. Automated Talairach atlas-based parcellation and measurement of cerebral lobes in children. *Psychiatry Res* 1999; 91(1): 11-30.
- Kellner CH, Jolley RR, Holgate RC, Austin L, Lydiard RB, Laraia M, Ballenger JC. Brain MRI in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1991; 36(1): 45-9.

- Kennedy DN, Makris N, Herbert MR, Takahashi T, Caviness VS. Basic principles of MRI and morphometry studies of human brain development. *Dev Sci* 2002; 5 (3): 268-278
- Kertesz A, Polk M, Black SE, Howell J. Sex, handedness, and the morphometry of cerebral asymmetries on magnetic resonance imaging. *Brain Res* 1990; 530(1): 40-8.
- Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J* 2001; 42(1): 19-29.
- Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, Chang KH, Kwon JS. Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 330-4.
- Kitayama N, Vaccarino V, Kutner M, Weiss P, Bremner JD. Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2005; 88(1): 79-86.
- Kolb B, Wishaw IQ. *Fundamentals of Human Neuropsychology* 5^a. ed. New York: Worth Publishers; 2003.
- Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 2000; 285(2): 107-10.
- Krause KH, Dresel SH, Krause J, la Fougere C, Ackenheil M. The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27(7): 605-13.

- Kruesi MJ, Casanova MF, Mannheim G, Johnson-Bilder A. Reduced temporal lobe volume in early onset conduct disorder. *Psychiatry Res* 2004; 132(1):1-11.
- Kulisevsky J, Pugol J, Balanzo J. Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: clinical correlations. *Hepatology* 1992; 16: 1382-1388.
- Kumar A, Bilker W, Jin Z, Udupa J. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(3): 264-74.
- Kumar A, Welti D, Ernst RR. NMR Fourier zeugmatography. *J Magn Res* 1975; 18: 69-83.
- Kwon JS, Shin YW, Kim CW, Kim YI, Youn T, Han MH, Chang KH, Kim JJ. Similarity and disparity of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdala complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(7): 962-4.
- Laakso A, Vilkmann H, Alakare B, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Peurasaari J, Rakkolainen V, Syvalahti E, Hietala J. Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2): 269-71.
- Laakso MP, Vaurio O, Savolainen L, Repo E, Soininen H, Aronen HJ, Tiihonen J. A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. *Behav Brain Res* 2000; 109(2): 177-86.
- Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, Barkley RA, Newcorn J, Jensen P, Richters J. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1994; 151(11): 1673-85.

- Lanau F, Zenner MT, Civelli O, Hartman DS. Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor. *J Neurochem* 1997; 68(2): 804-12.
- Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples of employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973; 242: 190-191.
- Lauterbur PC. Magnetic resonance zeugmatography. *Pure and Applied Chemistry* 1974; 40: 149-157.
- Lenze E, Cross D, McKeel D, Neuman RJ, Sheline YI. White matter hyperintensities and gray matter lesions in physically healthy depressed subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156(10):1602-7.
- Levin PM. Restlessness in children. *Archives of neurology and psychiatry* 1938; 39: 764-770.
- Levitt JG, Blanton R, Capetillo-Cunliffe L, Guthrie D, Toga A, McCracken JT. Cerebellar vermis lobules VIII-X in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23(4): 625-33.
- Lippmann S, Manshadi M, Baldwin H, Drasin G, Rice J, Alrajeh S. Cerebellar vermis dimensions on computerized tomographic scans of schizophrenic and bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139(5): 667-8.
- Lou HC, Rosa P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J, Cumming P, Gjedde A. TDAH: increased dopamine receptor availability linked to attention deficit and low neonatal cerebral blood flow. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(3): 179-83.
- Luria AR. *El cerebro en acción*. Fontanella: Barcelona; 1974.
- Luria AR. *Las funciones corticales superiores del hombre*. Fontanella: Barcelona; 1962.
- Lyoo IK, Noam GG, Lee CK, Lee HK, Kennedy BP, Renshaw PF. The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention-

- deficit hyperactivity disorder: a brain magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1996; 40(10): 1060-3.
- Mangin JF, Riviere D, Cachia A, Duchesnay E, Cointepas Y, Papadopoulos-Orfanos D, Collins DL, Evans AC, Regis J. Object-based morphometry of the cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging* 2004; 23(8): 968-82.
 - Mann K, Mundle G, Strayle M, Wakat P. Neuroimaging in alcoholism: CT and MRI results and clinical correlates. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 99(1-3): 145-55.
 - Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C: Solid State Phys* 1977; 10: L55-58.
 - Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, Mercader JM, Gómez B, Tobeña A, Salamero M. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2003a; 19(1): 80-90.
 - Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, Mercader JM. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry* 2003b;160(3): 566-8.
 - Mataró M, García-Sánchez C, Junqué C, Estévez-González A, Pujol J. Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures. *Arch Neurol* 1997; 54(8): 963-8.
 - Matochik JA, Liebenauer LL, King AC, Szymanski HV, Cohen RM, Zametkin AJ. Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *Am J Psychiatry* 1994; 151(5): 658-64.

- Matsuoka Y, Yamawaki S, Inagaki M, Akechi T, Uchitomi Y. A volumetric study of amygdala in cancer survivors with intrusive recollections. *Biol Psychiatry* 2003; 54(7): 736-43.
- Max JE, Fox PT, Lancaster JL, Kochunov P, Mathews K, Manes FF, Robertson BA, Arndt S, Robin DA, Lansing AE. Putamen lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(5): 563-71.
- Max JE, Manes FF, Robertson BA, Mathews K, Fox PT, Lancaster J. Prefrontal and executive attention network lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(5): 443-50.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(9): 1099-119.
- McCarley RW. Structural magnetic resonance imaging studies in schizophrenia. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 757-774.
- McCracken JT. Attention-Deficit Disorders. En: Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N, eds. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. New York: Oxford University Press; 2000: 2679-92.
- McDonald C, Marshall N, Sham PC, Bullmore ET, Schulze K, Chapple B, Bramon E, Filbey F, Quraishi S, Walshe M, Murray RM. Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 2006; 163(3): 478-87
- McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, Murray RM, Kennedy N. Meta-analysis of magnetic

- resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56(6): 411-7.
- McMullen PA, Saint-Cyr JA, Carlen PL. Morphological alterations in rat CA1 hippocampal pyramidal cell dendrites resulting from chronic ethanol consumption and withdrawal. *J Comp Neurol* 1984; 225(1): 111-8.
 - Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews* 2005; 1(1): 1-9.
 - Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamaki H, Karjalainen AK, Lehtonen J. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 2000 Jan; 30(1): 117-25.
 - Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990; 28(5):597-613.
 - Mesulam MM. The human frontal lobes: transcending the default mode through contingent encoding. En: Stuss DT, Knight RT, eds. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press; 2002: 8-30.
 - Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994; 266(5184): 458-61.
 - Mitchell DG, Cohen MS. *MRI principles*. 2.^a ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
 - Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001; 36(5): 357-68.

- Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52(8): 785-94.
- Mostofsky SH, Reiss AL, Lockhart P, Denckla MB. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13(9):434-9.
- Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Mack WJ, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Chui HC. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology* 2002; 59(6): 867-73.
- Nauta WJ. Neural associations of the frontal cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1972; 32(2):125-40.
- Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry* 2005; 57(8): 935-7.
- Newport DJ, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10(2): 211-8.
- Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 2005b; 57(11): 1224-30.
- Nigg JT. Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 2005a; 57(11): 1424-35.
- Nopoulos P, Berg S, Castellanos FX, Delgado A, Andreasen NC, Rapoport JL. Developmental brain anomalies in children with

- attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 2000; 15(2): 102-8.
- O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry* 2004; 161(11): 2081-90.
 - O'Kusky J, Strauss E, Kosaka B, Wada J, Li D, Druhan M, Petrie J. The corpus callosum is larger with right-hemisphere cerebral speech dominance. *Ann Neurol* 1988; 24(3): 379-83.
 - Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9(1):97-113.
 - Orvaschel H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21(4): 737-45.
 - Osborn AG. *Diagnostic neuroradiology*. St. Louis: Mosby; 1994.
 - Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J, Simmons A, Williams SC, Santosh PJ, Taylor E. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001; 31(8): 1425-35.
 - Overmeyer S, Simmons A, Santosh J, Andrew C, Williams SC, Taylor A, Chen W, Taylor E. Corpus callosum may be similar in children with TDAH and siblings of children with TDAH. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(1):8-13.
 - Overtom CC, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H, Buitelaar JK, van der Molen MW, van der Gugten J, Westenberg H, Maes RA, Koelega HS. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res* 2003; 145(1-2): 7-15.

- Pantel J, Schroder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV, Schad LR, Eysenbach K, Backenstrass M, Friedlinger M. Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. *J Affect Disord* 1997; 42(1): 69-83.
- Pennington BF, Bennetto L, McAleer O, Roberts RJ. Executive function and working memory: theoretical and measurement issues. En Lyon GR, Krasnegor NA, eds. *Attention, Memory and Executive Function*. Baltimore: Paul Brookes; 1996:327-48.
- Pennington BF. Toward a new neuropsychological model of attention-deficit/hyperactivity disorder: subtypes and multiple deficits. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1221-3.
- Peterson BS, Leckman JF, Duncan JS, Wetzles R, Riddle MA, Hardin MT, Cohen DJ. Corpus callosum morphology from magnetic resonance images in Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 1994; 55(2): 85-99.
- Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, King R, Cohen DJ, Gore JC, Lombroso P. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(4): 364-72.
- Pfefferbaum A, Lim KO, Desmond JE, Sullivan EV. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men: a magnetic resonance imaging study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(4): 752-7.
- Pfefferbaum A, Lim KO, Rosenbloom M, Zipursky RB. Brain magnetic resonance imaging: approaches for investigating schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16(3): 453-76.
- Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Serventi KL, Sullivan EV. Corpus callosum, pons, and cortical white matter in alcoholic women. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26(3): 400-6.

- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19(5): 1177-91.
- Pineda DA, Restrepo MA, Sarmiento RJ, Gutierrez JE, Vargas SA, Quiroz YT, Hynd GW. Statistical analyses of structural magnetic resonance imaging of the head of the caudate nucleus in Colombian children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 2002; 17(2): 97-105.
- Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(4): 530-6.
- Piven J, Arndt S, Bailey J, Havercamp S, Andreasen NC, Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1995; 152(8): 1145-9.
- Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry* 1997b; 154(8): 1051-6.
- Piven J, Nehme E, Simon J, Barta P, Pearlson G, Folstein SE. Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry* 1992; 31(5): 491-504.
- Piven J, Saliba K, Bailey J, Arndt S. An MRI study of autism: the cerebellum revisited. *Neurology* 1997a; 49(2): 546-51.
- Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(3): 264-72.
- Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1385-90.

- Posner MI, Fan J. Attention as an organ system. En: J. Pomerantz ed. Neurobiology of perception and communication: From synapse to society the IVth De Lange Conference. Cambridge: Cambridge University Press; en prensa.
- Posner MI, Fan J. Attention as an organ system. http://sacklerinstitute.org/cornell/online_papers/ANT_AS_ORG_SYSTEM.pdf 2004
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25-42.
- Posner MI, Raichle ME. Networks of attention. En: Posner MI, Raichle ME, eds. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library; 1994.
- Pueyo R, Maneru C, Junqué C, Vendrell P, Pujol J, Mataró M, Estévez-González A, García-Sánchez C. Quantitative signal intensity measures on magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16(1): 75-81.
- Pueyo R, Maneru C, Vendrell P, Mataro M, Estevez-Gonzalez A, Garcia-Sanchez C, Junque C. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Asimetrías cerebrales observadas en resonancia magnética. *Rev Neurol* 2000; 30(10): 920-5.
- Pujol A, Graus F, Peri J, Mercader JM, Rimola A. Hyperintensity in the globus pallidus on T1-weighted and inversion-recovery MRI: a possible marker of advanced liver disease. *Neurology* 1991; 41(9): 1526-7.
- Pujol A, Pujol J, Graus F, Rimola A, Peri J, Mercader JM, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Rodes J, Tolosa E. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology* 1993; 43(1): 65-9.

- Pujol J, Junqué C, Vendrell P, Grau JM, Martí-Vilalta JL, Olive C, Gili J. Biological significance of iron-related magnetic resonance imaging changes in the brain. *Arch Neurol* 1992; 49(7): 711-7.
- Raber J, Mehta PP, Kreifeldt M, Parsons LH, Weiss F, Bloom FE, Wilson MC. Coloboma hyperactive mutant mice exhibit regional and transmitter-specific deficits in neurotransmission. *J Neurochem* 1997; 68(1): 176-86.
- Rademacher J, Caviness VS, Steinmetz H, et al. Topographical variation of the human primary cortices: implication for neuroimaging, brain mapping and neurobiology. *Cereb cortex* 1993; 3: 313-329.
- Rauch SL, Renshaw PF. Clinical neuroimaging in psychiatry. *Harv Rev Psychiatry*. 1995; 2(6): 297-312.
- Rauch SL, Shin LM, Segal E, Pitman RK, Carson MA, McMullin K, Whalen PJ, Makris N. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. *Neuroreport* 2003; 14(7): 913-6.
- Reiss AL, Hennessey JG, Rubin M, Beach L, Abrams MT, Warsofsky IS, Liu AM, Links JM. Reliability and validity of an algorithm for fuzzy tissue segmentation of MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(3): 471-9.
- Renshaw PF, Parrow AM. Psychiatric disease. En: Atlas SW, ed. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. 3^a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 1993-2019.
- Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
- Rey A. *Test de copie et reproduction de mémoire de figures géométriques complexes*. Paris: Centre de Psychologie Appliquée; 1959.

- Riley JN, Walker DW. Morphological alterations in hippocampus after long-term alcohol consumption in mice. *Science* 1978; 201(4356): 646-8.
- Robichon F, Levrier O, Farnarier P, Habib M. Developmental dyslexia: atypical cortical asymmetries and functional significance. *Eur J Neurol* 2000; 7(1): 35-46.
- Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, Alvir JM, Lerner G, Koreen A, Cole K, Bogerts B. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(5): 393-8.
- Rosa-Neto P, Lou HC, Cumming P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J, Gjedde A. Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2005; 25(3): 868-76.
- Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, Montrose DM, Pierri JN, Birmaher B. Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(9): 824-30.
- Roy M, Stip E, Black D, Lew V, Langlois R. Cerebellar degeneration following acute lithium intoxication. *Rev Neurol (Paris)* 1998; 154(6-7): 546-8.
- Russell V, de Villiers A, Sagvolden T, Lamm M, Taljaard J. Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res* 1995; 676(2): 343-51.

- Rutter M, Cox A, Tupling C, Berger M, Yule W. Attainment and adjustment in two geographical areas. I--The prevalence of psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 1975; 126:493-509.
- Sagvolden T, Aase H, Zeiner P, Berger D. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 1998; 94(1): 61-71.
- Sagvolden T, Russell VA, Aase H, Johansen EB, Farshbaf M. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1239-47.
- Sagvolden T. The attention deficit disorder might be a reinforcement disorder deficit disorder. En: Georgas J, Manthouli M, Besevegis E, Kokkevi A, eds. *Contemporary psychology in Europe: theory, research and application*. Gottingen: Hogrefe and Huber; 1991: 131-43.
- Sanders AF. Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychol (Amst)* 1983; 53(1): 61-97.
- Sato R, Bryan RN, Fried LP. Neuroanatomic and functional correlates of depressed mood: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150(9): 919-29.
- Scarone S, Colombo C, Livian S, Abbruzzese M, Ronchi P, Locatelli M, Scotti G, Smeraldi E. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 1992; 45(2): 115-21.
- Schachar R, Ickowicz A. Attention-deficit hyperkinetic disorder in childhood and adolescence. En: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7^a. ed., vols. 1, 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 1734-1750.
- Schrimsher GW, Billingsley RL, Jackson EF, Moore BD 3rd. Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit

- hyperactivity disorder (TDAH) symptomatology in children. *J Child Neurol* 2002; 17(12): 877-84.
- Schuff N, Amend D, Ezekiel F, Steinman SK, Tanabe J, Norman D, Jagust W, Kramer JH, Mastrianni JA, Fein G, Weiner MW. Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology* 1997; 49(6): 1513-21.
 - Semrud-Clikeman M, Filipek PA, Biederman J, Steingard R, Kennedy D, Renshaw P, Bekken K. Attention-deficit hyperactivity disorder: magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(6): 875-81.
 - Semrud-Clikeman M, Hooper SR, Hynd GW, Hern K, Presley R, Watson T. Prediction of group membership in developmental dyslexia, attention deficit hyperactivity disorder, and normal controls using brain morphometric analysis of magnetic resonance imaging. *Arch Clin Neuropsychol* 1996; 11(6): 521-8.
 - Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Filipek P, Biederman J, Bekken K, Renshaw PF. Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(4): 477-84.
 - Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(1): 7-12.
 - Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and the bottom of TDAH: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27(7): 583-92.

- Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1248-55.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40(11): 1228-31.
- Sharp WS, Walter JM, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, Castellanos FX. TDAH in girls: clinical comparability of a research sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(1): 40-7.
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999 15; 19(12): 5034-43.
- Sheline YI. Hippocampal atrophy in major depression: a result of depression-induced neurotoxicity? *Mol Psychiatry* 1996; 1(4): 298-9.
- Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 338-52.
- Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41(1): 86-106.
- Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/TH: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res.* 2002; 130(1-2): 65-71.
- Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/TH: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res.* 2002 Mar 10; 130(1-2): 65-71.
- Sonuga-Barke EJ, De Houwer J, De Ruiter K, Ajzenstzen M, Holland S. AD/TH and the capture of attention by briefly exposed

- delay-related cues: evidence from a conditioning paradigm. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45(2): 274-83.
- Sonuga-Barke EJ, Houlberg K, Hall M. When is "impulsiveness" not impulsive? The case of hyperactive children's cognitive style. *J Child Psychol Psychiatry*. 1994; 35(7): 1247-53.
 - Sonuga-Barke EJ. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1231-8.
 - Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003; 362(9397): 1699-707.
 - Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 Supl 12: 3-9.
 - Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 1998; 43(10): 705-12.
 - Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4): 296-304.
 - Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: lectures I, II, and III. *Lancet* 1902; 1:1008-12; 1077-1082; 1163-8.
 - Stoll AL, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Cohen BM. Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? *Biol Psychiatry* 2000; 48(6): 505-17.
 - Strauss AA, Lehtinen LE. *Psychopathology and Education of the Brain-injured Child*. New York: Grune & Stratton; 1947.

- Swanson J, Castellanos FX, Murias M, LaHoste G, Kennedy J. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Curr Opin Neurobiol* 1998a; 8(2): 263-71.
- Swanson J, Volkow N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methylphenidate in humans. En: Solanto MB, Arnsten AFT, Castellanos FX, eds. *Stimulant drugs and TDAH: basic and clinical neuroscience*. New York: Oxford University Press; 2001: 259-82.
- Swanson JM, Posner M, Cantwell D, Wigal S, Crinella F, Filipek PA, Emerson J, Tucker D, Nalcioglu O. Attention-deficit/hyperactive disorder: symptom domains, cognitive processes and neural networks. En: Parasuramann R, ed. *Cambridge: MIT press*; 1998c: 445-60.
- Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998b; 351 (9100): 429-33.
- Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Wu H, Bogerts B. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(10): 913-9.
- Taylor EA. Déficit de atención. En: Taylor EA ed. *El niño hiperactivo*. Barcelona: Martínez Roca; 1991.
- Tebartz van Elst L, Woermann F, Lemieux L, Trimble MR. Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2000; 281(2-3): 103-6.
- Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Trimble MR. Amygdala enlargement in dysthymia--a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1999; 46(12): 1614-23.

- Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res.* 2002; 53(2): 647-54.
- The Tourette Syndrome Classification Study Group. Definitions and classification of tic disorders. *Arch Neurol* 1993; 50(10):1013-6.
- Thompson P, Rapoport JL, Cannon TD, Toga AW. Automated Analysis of Structural MRI Data. En: Lawrie S, Johnstone EC, Weinberger D, eds. *Brain Imaging in Schizophrenia.* Oxford University Press, 2003: 119-66.
- Toga AW, Thompson PM. New approaches in brain morphometry. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(1):13-23.
- Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araujo D, Crippa JA, Guimaraes FS, Graeff FG. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36(7): 925-9.
- Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(24): 14494-9.
- Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2000; 47(12): 1087-90.
- Valente AA Jr, Miguel EC, Castro CC, Amaro E Jr, Duran FL, Buchpiguel CA, Chitnis X, McGuire PK, Busatto GF. Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry* 2005; 58(6): 479-87.
- Vargas MI, Lenz V, Bin JF, Bogorin A, Abu Eid M, Jacques C, Marin H, Kindo S, Zollner G, Dietemann JL. Imagerie par résonance

- magnétique des complications encéphaliques de l'alcoolisme. *J Radiol* 2003; 84(4 Pt 1): 369-79.
- Vierbeger MA, Maintz JBA, Niessen WJ, Noordmans HJ, Pluim JPW, Stokking R, Vincken KL. Registration, segmentation, and visualization of multimodal brain images. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 147-151.
 - Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, Driscoll I, Rowland LM, Griego JA, Kodituwakku PW, Hart BL, Escalona R, Brooks WM. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52(2): 119-25.
 - Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophrenia Research* 2006; 82: 75-88.
 - Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, Ding Y, Gatley SJ, Gifford A, Franceschi D. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001; 21(2): RC121.
 - Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Angrist B, Hitzemann R, Lieberman J, Pappas N. Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors. *Am J Psychiatry* 1997; 154(1): 50-5.
 - Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Wong C, Vaska P, Zhu W, Swanson JM. Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry* 2004; 161(7): 1173-80.
 - Vythilingam M, Anderson ER, Goddard A, Woods SW, Staib LH, Charney DS, Bremner JD. Temporal lobe volume in panic disorder--

- a quantitative magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2000; 99(2): 75-82.
- Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, Cleveland HH, Sanders ML, Gard JM, Stever C. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998; 63(6):1767-76.
 - Waller SA, Armstrong KJ, McGrath AM, Sullivan CL. A review of the diagnostic methods reported in the *Journal of Autism and Developmental Disorders*. *J Autism Dev Disord* 1999; 29(6): 485-90.
 - Wang GJ, Volkow ND, Roque CT, Cestaro VL, Hitzemann RJ, Cantos EL, Levy AV, Dhawan AP. Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychologic testing. *Radiology*. 1993; 186(1): 59-65.
 - Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R). Madrid: TEA Ediciones; 1993
 - Wechsler D. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. New York: Psychological Corp; 1974.
 - Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. 3^a. ed. San Antonio: Psychological Corp; 1991.
 - Wilson MC. Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesis and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(1): 51-7.
 - Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 1989; 112 (Pt 3): 799-835.

- Wolraich ML, Hannah JN, Pinnock TY, Baumgaertel A, Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(3): 319-24.
- World Health Organization (WHO). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. World health Organization: Geneva; 1993.
- Worth AJ, Makris N, Caviness VS, Kennedy DN. Neuroanatomical segmentation in MRI: technological objectives. *Int J Patt Recog Artificial Intell* 1997; 11:1161-1187.
- Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, Ohtani T, Yamada H, Abe O, Kuroki N, Fukuda R, Tochigi M, Furukawa S, Sadamatsu M, Sasaki T, Aoki S, Ohtomo K, Asukai N, Kato N. Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(15): 9039-43.
- Zazzo R. Manuel pour l'examen psychologique de l'enfant. 5^a.ed. Paris: Delachaux et Niestlé; 1979.
- Zelazo PD, Mueller U. Executive function in typical and atypical development. En: Goswami U, ed. *Handbook of childhood cognitive development*. Oxford: Blackwell; 2004: 445-69.

8. ANEXO

8.1. Abreviaturas

- ADHD/+H: TDAH (ADHD) tipo combinado.
- ADHD/-H: TDAH (ADHD) tipo desatento.
- ANCOVA: análisis de la covarianza.
- ANOVA: análisis de la varianza.
- AVLT: “Auditory-Verbal Learning Test”.
- BP: “binding potencial”.
- CBCL: “Child Behaviour Checklist”.
- CI: coeficiente intelectual.
- CPT: “Continuos Performance Test”.
- DAT: transportador de la dopamina.
- DCM: deterioro cognitivo moderado.
- DIS-C: “Diagnostic Interview Schedule for Children”.
- DRD1: receptor 1 de la dopamina.
- DRD4: receptor 4 de la dopamina.
- DSM-II: “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 2^a ed.
- DSM-III: “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 3^a ed.
- DSM-III-R: “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 3^a ed., revisada.
- DSM-IV: “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 4^a ed.
- DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado.
- FFE-T1: “fast field echo T1”.
- FISQ: “full scale intelligent quotient”.

- FoV: “field of view” (campo de visión).
- FSE-T2: “fast spin-echo T2”.
- FSPGR-T1: “fast spoiled gradient echo T1”.
- ICD-10: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research.
- IS: “intensity signal” (intensidad de señal).
- K-SADS: “Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children”.
- NET1: transportador de la norepinefrina 1.
- OBNI: objeto brillante no identificado.
- OD: “odds ratio”.
- PASAT: “Pace Auditory Serial Addition Test”.
- PET: tomografía por emisión de positrones.
- PIQ: “performance intelligence quotient”.
- RAN: “Rapid Alternating Naming”.
- RAS: “Rapid Alternating Stimulus”.
- rCBF: “regional cerebral blood flow” (flujo sanguíneo cerebral regional).
- RM: resonancia magnética.
- RMe: resonancia magnética estructural.
- SE-T1: “spin-echo T1”.
- SNC: sistema nervioso central.
- SNP: “single nucleotid polymorphism”.
- SPECT: tomografía computerizada por emisión de positrón único.
- SPG-IR: “spoiled gradient echo inversion recovery”.
- SPGR-T1: “spoiled gradient echo T1”.
- TADH-HI: trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo hiperactivo-impulsivo.

- TDA/H: trastorno por déficit de atención con hiperactividad (de acuerdo con el DSM-III-R).
- TDAH/TC: TDAH con comorbilidad para el trastorno de conducta (TC).
- TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
- TDAH-C: trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo combinado.
- TDAH-D: trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo desatento.
- TER: técnico especialista en radiodiagnóstico.
- TH: trastorno hipercinético.
- TOC: trastorno obsesivo-compulsivo.
- TSE-DP-T2: “turbo spin echo DP-T2”.
- UFO: “unidentified bright object”.
- VCT: volumen cerebral total.
- VIQ: “verbal intelligence quotient”.
- WAIS: “Wechsler Adult Intelligence Scale”.
- WISC: “Wechsler Intelligence Scale for Children”.
- WISC-III: “Wechsler Intelligence Scale for Children”, 3ª.ed.
- WISC-R: “Wechsler Intelligence Scale for Children- Revised”.
- WSCT: “Wisconsin Card Sorting Test”.