

# ALTERACIONES ANATÓMICO-FUNCIONALES EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE LA ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

Luis Guillermo Almeida Montes\*

## SUMMARY

The most recent technologies of cerebral imaging provide new data about cerebral abnormalities in patients with diverse psychiatric disorders.

These methods include computed tomography (CT), magnetic resonance (MRI), electro magnetic (EMEKG), functional magnetic resonance (MRIf), positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), quantitative electroencephalography (QEEG), and evoked potentials (Eps), among others.

Illnesses such as anxiety disorders, depressive disorders, dementing disorders, obsessive compulsive disorder, schizophrenia, bipolar disorder, learning disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), are now considered the result of an interaction between environmental factors and abnormal function and structure of the brain.

Data obtained from studies in ADHD subjects indicate a biological basis for this disorder. The specific anatomical and functional alterations of the brain in these patients, has been possible thanks to neuro-imaging.

Satterfield & Dawson, in 1971, were pioneers proposing that the ADHD symptoms were related to a malfunction of the fronto- limbic circuits. They said that the normal fronto- cortical inhibitory control exerted over the limbic system is weak in patients with ADHD. This hypothesis was known as the "fronto limbic hypothesis of ADHD"; although, the results of the research derived from diverse disciplines such as neuropsychology, neuro-imaging, and neuro biochemistry, suggest that Satterfield & Dawson were partially right, in fact the neurobiology of ADHD would be more complex than they originally supposed.

Almost every research done with neuropsychological methods in ADHD patients points to the same results: a malfunction in the frontal cortex.

Damage in the orbital area of the human frontal cortex produces social disinhibition and impulsivity; also injury to dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), causes deficit in the ability of behavioral organization, planning, working memory and attention. The findings of neuropsychological research point toward dysfunction to the orbito frontal cortex and DLPFC in subjects with ADHD.

With the advance of the new neuroimaging techniques, the results delivered from the clinical and neuropsychological observations can be validated; when used in combination they can give us detailed information about the anatomic areas involved.

The early structural studies made in subjects with ADHD were done using CT. Unfortunately the poor resolution and the lack of quantitative measurement of the CT, besides of the small sample size of subjects using diverse methods of clinical diagnosis, and the difficulty to find healthy controls; made the results of these early studies with CT inconsistent.

The results reported by different authors were contradictory, since some of them reported no abnormality at all in subjects with ADHD, and some others found frontal and cerebellar atrophy in patients with ADHD.

The studies made with MRI improved the quality of the structural studies done in subjects with ADHD. At the same time, the improvement of the diagnostic tools in regard to validity and reliability, and the inclusion of adequate control groups; made the results obtained from these new studies to overcome the deficits of the studies that were made with CT.

The studies made with MRI found a decrease in the size of corpus callosum, basal ganglia, particularly in left globus pallidus, and cerebellum; and atrophy of the right frontal cortex and a change in the total cerebral volume.

On the other hand the studies made with techniques such as PET, SPECT and functional magnetic resonance, have found a decrease in cerebral blood flow (CBF) in the frontal lobes, striatum and cerebellum in subjects with ADHD.

The studies with SPECT made by several groups of researchers have shown increase of the CBF frontal cortex and the caudate nucleus, and decrease of the CBF of the occipital cortex; however, almost all these studies included small sample sizes and used inadequate control groups.

Other studies made with PET in adults with ADHD have shown a decrease of the metabolism of the frontal cortex; however, different groups of researchers have reported different findings, possibly due to methodological variations across the studies. Again the majority of these studies used small sample sizes.

The studies made with MRIf show that the fronto-striatal circuits work differently in subjects with ADHD when they are compared with controls. Again almost all the published studies included a small sample size.

In particular, the results from the studies done by Bush C. et al in 1999 using MRIf combined with a neuropsychological test named "Counting Stroop", showed a lack of activation of the anterior cingulate gyrus in subjects with ADHD compared with controls.

\* Departamento de Investigación CECOSAM, SESEQ. Ocampo 19 sur Centro, 76000 Querétaro, Qro, México.

Recibido primera versión: 23 de julio de 2004. Segunda versión: 17 de diciembre de 2004. Aceptado: 29 de marzo de 2005.

The PET technology can study the brain chemistry *in vivo*. Some researchers have found a decrease of dopamine reuptake in the prefrontal and medial cortex and an increase in the mesencephalon in patients with ADHD. Some studies have found an increase of the dopamine transporter density in the striatum in subjects with ADHD.

In conclusion: the neuropsychological studies and the studies of neuroimaging, suggest that the fronto-striatal circuit in the right side plus the cerebellar influence are involved in the neurobiology of ADHD. The cortex-striatum-thalamic circuit selects, starts and executes cognitive and motor complex responses, and the cerebellar circuits provide the guide for these functions.

The hypothetical implications of the data contributed by the findings with neuroimaging techniques in ADHD are at this time only tentative. Reproduction of this data for independent researchers is needed. Besides, it is necessary to perform more detailed subdivisions of the brain areas implicated in ADHD.

The low statistical power due to the cohort small size included in almost all of these studies is an important problem because of the high anatomical variability of brain measurements.

Besides just a few of the published studies controlled the previous exposure to medications for ADHD. Finally, there are no studies in other circuits that play a role in the attention such as those formed by the thalamic pulvinar, the parietal inferior cortex, the primary sensory area, and the postero-inferior parietal cortex.

However, the research using methods of structural and functional imaging surely will be valuable in the future, in order to improve our understanding of the anatomical and functional physiopathology of ADHD and of the other psychiatric disorders.

**Key words:** ADHD, anatomic and functional alterations.

## RESUMEN

Las nuevas tecnologías de imagenología cerebral han contribuido con información reciente sobre las anomalías en pacientes con diversos trastornos psiquiátricos. Ejemplos de estas tecnologías son la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la resonancia magnética funcional (RMf), entre otras. Enfermedades tales como trastornos por ansiedad, depresión, demencias, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, enfermedad bipolar, trastornos del aprendizaje y trastorno por déficit de la atención con hiperactividad (TDAH), actualmente se conceptualizan como enfermedades que implican una interacción entre las anomalías en el funcionamiento cerebral y/o en la estructura neuroanatómica y las influencias ambientales.

Los estudios genéticos apoyan la hipótesis de que el TDAH tiene una base biológica, y la aplicación de las nuevas técnicas de imagenología cerebral ha permitido la identificación de los sustratos neuroanatómicos de esta patología. Inicialmente se propuso que existía una alteración en el funcionamiento de algunas estructuras entre las que se cuentan los circuitos frontales y límbicos de los pacientes con TDAH, la que se denominó “hipótesis fronto-límbica del TDAH”. No obstante, los estudios realizados desde el punto de vista de diferentes disciplinas, tales como la neuropsicología, la neuroimagen y los estudios neuroquímicos, sugieren que aunque la “hipótesis fronto-límbica del TDAH” sea la correcta, la neurobiología de este padecimiento es aún más compleja. Dada la complejidad de los circuitos prefrontales, aún no ha quedado

claro si las anomalías prefrontales del TDAH se deben a “lesiones” en la neocorteza prefrontal y/o en las estructuras subcorticales (por ejemplo, el cuerpo estriado, el tálamo, y los núcleos subtalámicos) que están interconectadas con esta. Por esta razón, es más apropiado referirnos a la alteración funcional del TDAH como a una alteración de las estructuras “fronto-subcorticales”.

Las técnicas de imagenología cerebral permiten hacer evaluaciones directas de la estructura y de la función cerebral, por lo que son ideales para poner a prueba las hipótesis acerca de la localización de las anomalías cerebrales del TDAH. Sin embargo, dado que éstas técnicas de neuroimagen son caras e invasivas, se aplican comúnmente a muestras pequeñas de pacientes y de controles sanos, lo cual produce dudas acerca de la validez externa y del poder estadístico de los estudios que utilizan estas técnicas. Los primeros estudios realizados en sujetos con TDAH utilizaron la tomografía axial computarizada (TAC) pero desafortunadamente problemas metodológicos tales como la pobre resolución espacial de la TAC, la falta de mediciones cuantitativas y las muestras pequeñas de sujetos inadecuadamente diagnosticados, hicieron que los resultados de esos estudios no fueran congruentes. Los hallazgos de dichos estudios oscilan desde ninguna anomalía hasta atrofia frontal y cerebelosa en pacientes con TDAH. Con el advenimiento de la RM que permite una evaluación anatómica detallada y precisa, ésta se convirtió en la técnica de elección utilizada en poblaciones pediátricas.

La utilización de criterios diagnósticos válidos y confiables así como la inclusión de grupos controles, mejoró las deficiencias metodológicas observadas en los estudios realizados con TAC.

Los estudios anatómicos con RM en poblaciones de sujetos con TDAH, han demostrado disminución del tamaño del cuerpo caloso, del globo pálido izquierdo, y del cerebelo, así como de la corteza frontal derecha y del volumen cerebral total, comparados con los controles sanos.

Las técnicas de imagenología funcional, que incluyen PET, SPECT y la RM, en general apoyan la hipótesis del mal funcionamiento de los circuitos neurales entre los lóbulos frontales, el cuerpo estriado y el cerebelo, en el mecanismo fisiopatológico del TDAH.

Los estudios con SPECT han demostrado la presencia de hipoperfusión de la corteza frontal, del núcleo caudado e hiperperfusión en las cortezas occipitales, auditivas primarias y sensoriales izquierdas en los sujetos con TDAH. Con la utilización de PET en adultos con TDAH, se visualiza una disminución del metabolismo en la corteza frontal. La RM con pruebas de activación cerebral, indica que los circuitos frontoestriales funcionan de manera diferente en los sujetos con TDAH en comparación con los sujetos normales.

**En conclusión:** los estudios de imagenología cerebral y los estudios neuropsicológicos, sugieren el involucramiento del circuito fronto-estriatal derecho, además de la influencia moduladora del cerebelo, en la neurobiología patológica del TDAH.

**Palabras clave:** TDAH, alteraciones anatómicas y funcionales.

Las actuales tecnologías de imagenología cerebral están arrojando nueva información sobre las anomalías cerebrales en pacientes con diversos trastornos psiquiátricos. Estas técnicas imagenológicas incluyen la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia

magnética (RM), la electro magneto encefalografía, la resonancia magnética funcional (RMf), la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la electro-encefalografía cuantitativa (QEEG), los potenciales evocados relacionados con sucesos (ERP), la QEEG con mapeo cerebral estadísticamente probabilístico, la tomografía electromagnética y la resonancia magnética con imagen por difusión de tensión (de sus siglas en inglés DTI).

Las pruebas obtenidas con esos métodos de exploración cerebral han establecido que las “enfermedades mentales” están relacionadas con anomalías del funcionamiento cerebral. Enfermedades tales como los trastornos por ansiedad, la depresión, las demencias, el trastorno obsesivo compulsivo, la esquizofrenia, la enfermedad bipolar, los trastornos del aprendizaje y el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad (TDAH) actualmente se conceptualizan como enfermedades que implican una interacción entre las anomalías en el funcionamiento cerebral y/o en la estructura neuroanatómica y las influencias ambientales (26).

En particular, los estudios familiares, tanto de gemelos como de casos de adopción, apoyan que el TDAH tiene una base biológica.

La identificación de los sustratos anatómicos específicos que subyacen a esta patología ha sido posible gracias al avance reciente de la neuroimagenología (25).

En 1971, Satterfield y Dawson (42) fueron de los primeros clínicos en proponer que los síntomas del TDAH se debían a un mal funcionamiento de los circuitos fronto-límbicos. Propusieron que el control cortical inhibitorio normal que se ejerce sobre el sistema límbico, es débil en estos pacientes. El éxito de la terapéutica con medicamentos estimulantes y de los estudios realizados en modelos animales que involucraron a las vías dopaminérgicas (10), contribuyeron a reforzar la “hipótesis fronto-límbica del TDAH”. No obstante, los estudios realizados a partir de diferentes disciplinas, como la neuropsicología, la neuroimagen y los estudios neuroquímicos, sugieren que, aunque Satterfield y Dawson (42) estaban parcialmente en lo correcto, la neurobiología del TDAH es más compleja de lo que ellos supusieron.

Un primer enfoque para estudiar las alteraciones funcionales en diversas patologías, en particular el TDAH, ha recurrido al uso de pruebas neuropsicológicas. Estas miden las características de las funciones cognitivas, la percepción y la conducta humana, las que han sido clínicamente o experimentalmente ligadas a funciones cerebrales específicas (54).

Estas pruebas son útiles para desarrollar hipótesis acerca de la relación entre el cerebro y la conducta. De

esta manera, dichas pruebas proponen una hipótesis que puede someterse a escrutinio mediante estudios que miden de forma más directa la estructura y la función cerebral (22).

Los estudios en que se ha utilizado la prueba que mide esta función, han detectado deterioro en el test de desempeño continuo (CPT, por sus siglas en inglés: *Continuous Perform Test*) en niños con TDAH (15). Estos niños también muestran un pobre desempeño en las pruebas que requieren inhibición de las respuestas motoras, organización de la información cognoscitiva, planeación, solución de problemas complejos, aprendizaje y recuerdo del material verbal (4). Algunos ejemplos de las pruebas que son comúnmente utilizadas y citadas en la bibliografía internacional para medir estas funciones cognitivas son las siguientes: Stroop test y Wisconsin Card Sorting Test, el factor de distractibilidad obtenido de la prueba de inteligencia de Weschler, la prueba de la figura de Rey-Osterrieth y la prueba de inteligencia verbal de California (25). Algunos estudios sugieren que estas alteraciones no se deben a la comorbilidad psiquiátrica que comúnmente acompaña al TDAH y que los problemas neuropsicológicos continúan, a lo largo de la adolescencia, hasta la edad adulta (48). Más aún, tener una historia familiar positiva de TDAH predice que el déficit neuropsicológico es más severo, lo que sugiere la existencia de un subtipo de TDAH que se caracteriza por antecedentes familiares heredados y por la presencia de deterioro neuropsicológico importante. Probablemente estos pacientes representan un tipo de TDAH que está más ligado a una etiología biológica (22).

A pesar de que no todos los estudios neuropsicológicos realizados en pacientes con TDAH han arrojado los mismos resultados y de que existen incongruencias entre ellos, es notable que la tendencia de las alteraciones encontradas se asemeja mucho al perfil neuropsicológico de los pacientes que padecen daño en el lóbulo frontal. De esta manera, los estudios neuropsicológicos apoyan la hipótesis de que la neocorteza frontal o sus aferencias, no funcionan de manera normal, por lo menos en un subgrupo de pacientes con TDAH (22).

Las lesiones de la porción orbitaria de la corteza prefrontal humana producen desinhibición social e impulsividad, y las lesiones de la porción dorsolateral de la corteza prefrontal (DLPFC) producen alteraciones en la capacidad de organización, planeación, memoria de trabajo y atención (41). Por lo anterior, los datos aportados por la observación clínica y por las pruebas neuropsicológicas implican una alteración en la función de la corteza órbita-frontal y dorsolateral de la corteza prefrontal. En contraste, las lesiones de la región medial del área prefrontal producen aletarga-

miento de la conducta espontánea, síntoma no observado en el TDAH (22).

Dada la complejidad de los circuitos prefrontales, unida a las limitaciones de la inferencia derivada de las pruebas neuropsicológicas, aún no ha quedado claro si las anomalías prefrontales del TDAH se deben a lesiones en la neocorteza prefrontal, y/o en las áreas subcorticales (por ejemplo, estriado, tálamo y núcleos subtalámicos) que están interconectadas con ésta. Por tal razón, es más apropiado referirnos a la alteración funcional del TDAH como una alteración fronto-subcortical (22, 41).

Es muy probable que diversos circuitos de las áreas cerebrales interconectadas entre sí estén involucrados en el deterioro ejecutivo y de la atención en los pacientes con TDAH. La corteza del cíngulo juega un papel en los aspectos motivacionales de la atención, así como en la selección y la inhibición de la respuesta conductual. Un sistema que involucra a las cortezas prefrontal y parietal se activa durante la atención sostenida y dirigida a un estímulo específico. El lóbulo parietal inferior y las circunvoluciones de la neocorteza temporal son áreas de convergencia sensorial multimodal, responsables de la representación del espacio extrapersonal, la cual desempeña un papel importante en la selección y focalización de un estímulo específico. El sistema activador reticular ascendente, localizado en el tallo cerebral, y los núcleos reticulares talámicos, regulan el tono de la atención y filtran la interferencia sensorial respectivamente. Las variaciones en la memoria de trabajo implican una alteración de circuitos, que incluyen la región hipocámpica anterior, los núcleos talámicos

ventral anterior y dorsolateral, la corteza del cíngulo anterior, la corteza parietal y la CDLPF (22, 30, 41).

Con el fin de sobrepasar las limitaciones de la clínica y de la inferencia de la exploración neuropsicológica, los investigadores han recurrido a los estudios de imagenología y electrofisiología cerebral. Dado que estos estudios permiten hacer evaluaciones directas de la estructura y de la función cerebral, son ideales para poner a prueba las hipótesis relativas a la localización de las anomalías cerebrales. Sin embargo, toda vez que estas técnicas de neuroimagen son caras e invasivas, comúnmente se aplican a muestras pequeñas de pacientes y de sujetos controles, lo cual produce dudas respecto a la validez externa y el poder estadístico de los estudios que utilizan estas pruebas (22, 25). Afortunadamente, existen otras técnicas, como la QEEG y ERP, que dotan al clínico psiquiatra y al investigador, con herramientas no invasivas capaces de evaluar cuantitativamente la función cerebral, tanto en reposo como en actividad evocada, con una sensibilidad y resolución temporal superior a muchos métodos de imagenología cerebral (26).

## ESTUDIOS EN EL TDAH CON TÉCNICAS DE IMAGEN CEREBRAL QUE EVALÚAN LA ESTRUCTURA CEREBRAL

Los primeros estudios realizados en sujetos con TDAH, a finales de la década de los setenta y durante los ochenta, utilizaron la tomografía axial computarizada (TAC); desafortunadamente, la pobre resolución espacial de la TAC, la falta de mediciones cuantitativas, las mues-

**CUADRO 1. Estudios realizados con tomografía axial computarizada en pacientes con TDAH**

Autor y año	Diagnóstico	Hallazgos en sujetos con TDAH	Comentarios
Bergstrom y Bille 1978(6)	DCM	33% de la muestra presentó ventrículos anormales	Resultados presentados cualitativamente. Criterios diagnósticos no específicos y diagnósticos vagos. No utilizaron un grupo de control
Thompson y colaboradores 1980(52)	DCM	4.5% de la muestra presentó anomalías vagamente definidas	Resultados presentados cualitativamente. Criterios diagnósticos no específicos y diagnósticos vagos. No utilizaron un grupo de control
Caparulo y colaboradores 1981(11)	DSM III TDAH	28% presentó anomalías vagamente definidas	Resultados presentados cualitativamente. Utilización de una entrevista estructurada. No utilizaron un grupo de control
Reiss y colaboradores 1983(39)	DSM III TDAH	Incremento en el cociente ventrículo/cerebral	Resultados presentados cuantitativamente. Se utilizó un grupo de control de sujetos con enfermedades neurológicas.
Shaywitz y colaboradores 1983(47)	DSM III TDAH	Ninguna anomalía	Resultados presentados cuantitativamente. Se utilizó un grupo de control.
Lou y colaboradores 1984(31)	DSM III TDAH	Atrofia frontal leve	Resultados presentados cuantitativamente. Se utilizó un grupo de control.
Nasrallah y colaboradores 1986(38)	DCM	Ampliación de los surcos cerebrales y atrofia cerebelosa	Utilizaron un grupo de control.

DCM = disfunción cerebral mínima; DSM IV TR = Utilización de los criterios del Manual Estadístico y Diagnóstico de las Enfermedades Mentales, tercera edición, American Psychiatric Association, 1980.

tras pequeñas de sujetos incongruentemente diagnosticados y la dificultad para adquirir sujetos controles apropiados, dados los problemas éticos que se originan al usar radiaciones ionizantes en niños sanos, hicieron que los resultados de estos estudios fueran poco claros. En resumen, los hallazgos de estos estudios documentados por diversos grupos de investigadores, van desde ninguna anomalía hasta atrofia frontal y cerebelosa en pacientes con TDAH (cuadro 1).

Con el advenimiento de la RM, que carece de la emisión de radiaciones ionizantes, lo que la hace segura y posibilita su aplicación en ocasiones sucesivas a un mismo sujeto, aunada a su capacidad de permitir una evaluación anatómica detallada y precisa, fue la técnica de elección utilizada en poblaciones pediátricas en la década de los noventa y permitió la exploración de la maduración cerebral a través del tiempo. Desafortunadamente, se publicaron pocos estudios en muestras mayores a veinte sujetos por grupo, lo que resta poder estadístico a la mayoría de los estudios publicados; sin embargo, la utilización de criterios diagnósticos válidos y confiables, así como la inclusión de grupos de control, enmendó las deficiencias metodológicas observadas en los estudios realizados con TAC.

En resumen, los estudios anatómicos realizados con RMN, en poblaciones de sujetos con TDAH, han demostrado disminución del tamaño del cuerpo caloso, de los núcleos basales, particularmente el globo pálido izquierdo, y del cerebelo, así como de la corteza frontal derecha y del volumen cerebral total en comparación con los controles sanos (cuadro 2).

## ESTUDIOS ANATÓMICOS REGIONALES DE IMAGEN EN EL TDAH

### Volumen cerebral total

Aunque el tamaño total del cerebro humano alcanza a la edad de seis años de noventa a noventa y cinco por ciento del tamaño de un cerebro adulto, algunos de sus componentes continúan presentando cambios dinámicos a lo largo de la infancia y la adolescencia. El volumen de la sustancia blanca se incrementa linealmente de acuerdo con la edad, lo que refleja el incremento en la mielinización y el volumen de la materia gris se incrementa hasta la adolescencia temprana y media, antes de disminuir en la adolescencia tardía, presumiblemente debido al proceso de poda sináptica (25). El tamaño cerebral es muy variable y depende de la edad, del género, la talla y el peso corporal. El tamaño total cerebral en los sujetos con TDAH es aproximadamente cinco por ciento más pequeño que en los controles comparados con sus pares por edad y género. No obstante, en el análisis regional de las anomalías

cerebrales se deben controlar estadísticamente diversas variables que influyen en el volumen cerebral total, por medio del uso del análisis de covarianza (ANCOVA); desafortunadamente, en la mayoría de los estudios publicados no se ha realizado el análisis estadístico adecuado (25).

### Cuerpo caloso

El cuerpo caloso consiste en aproximadamente doscientos millones de fibras, en su mayoría mielinizadas, que conectan áreas homólogas de los hemisferios cerebrales. A pesar de que la mayoría de los estudios han documentado que el área total del cuerpo caloso no es diferente entre controles y sujetos con TDAH, sí han demostrado que las regiones anteriores e inferiores de esta comisura son más pequeñas en los pacientes con TDAH. Prueba de ello es el estudio realizado por Castellanos y sus colaboradores en 1996 (14), quienes documentaron que el promedio del área del *rostrum*, en cincuenta niños con TDAH, era de 25.5 milímetros cuadrados (d.e.  $\pm 10.3$ ) versus 30.0 (d.e.  $\pm 12.1$ ) de los controles sanos ( $t = 1.98$ ;  $gl = 98$ ,  $p = 0.05$ ).

### Área prefrontal

Normalmente, el área frontal derecha es un poco mayor que la izquierda. Diversos estudios han documentado concordantemente una disminución de esta asimetría normal en los sujetos con TDAH. En el único estudio publicado hasta la fecha, en el cual se realizó un análisis separado de las sustancias gris y blanca cerebrales, se encontró que la materia blanca anterior, al igual que la materia gris, está reducida en pacientes con TDAH (23).

### Núcleo caudado

El núcleo caudado y sus circuitos asociados han sido implicados en la fisiopatología del TDAH. Se han documentado anomalías en el volumen del núcleo caudado, así como en la asimetría normal de esta estructura bilateral. Los estudios difieren entre sí en cuanto al volumen del núcleo caudado y también respecto a cuál de los dos núcleos caudados es el más grande. Estas incongruencias pueden ser el resultado de las diferencias metodológicas utilizadas y de la comorbilidad de las muestras estudiadas (23).

### Putamen y globo pálido

Pocos estudios han documentado anomalías en el putamen de pacientes con TDAH. Sin embargo, los estudios publicados a la fecha han incluido muestras pequeñas, por lo que es difícil descartar un error tipo II. Sin embargo, Bradley S. y sus colaboradores, publicaron en el 2000 (8) un estudio que relacionó el tamaño del putamen y el globo pálido con los títulos de

**CUADRO 2. Estudios realizados con resonancia magnética nuclear en pacientes con TDAH**

<i>Autor y año</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Hallazgos en sujetos con TDAH</i>	<i>Comentarios</i>
<i>Hynd y colaboradores 1990(27)</i>	DSM III-R TDAH	Corteza frontal pequeña y pérdida de su asimetría normal	Muestra pequeña de pacientes (menos de 20 por grupo). Utilizaron un grupo de control
<i>Hynd y colaboradores 1991(28)</i>	DSM III-R TDAH	Cuerpo caloso más pequeño, particularmente en sus regiones anterior y posterior	Muestra pequeña de pacientes (menos de 20 por grupo). Utilizaron un grupo de control
<i>Hynd y colaboradores 1993(29)</i>	DSM III-R TDAH	Pérdida de la asimetría normal de los núcleos caudados. El núcleo caudado derecho fue mayor que el izquierdo	Muestra pequeña de pacientes (menos de 20 por grupo). Utilizaron un grupo de control.
<i>Singer y colaboradores 1993(50)</i>	DSM III-R TDAH + TS	Pérdida de la asimetría normal de los núcleos caudados. El globo pálido izquierdo resultó más pequeño en los sujetos con TDAH que en los sujetos del grupo de control	Muestra mixta, compuesta de pacientes con TDAH y con Síndrome de Gilles de la Tourette. Utilizaron un grupo de control
<i>Giedd y colaboradores 1994(24)</i>	DSM IV TDAH	Rostrum del cuerpo caloso pequeño. El volumen del rostrum correlacionó positivamente con la severidad de la hiperactividad	Muestra pequeña de pacientes (menos de 20 por grupo). Utilizaron un grupo de control.
<i>Castellanos y colaboradores 1994(13)</i>	DSM IV TDAH	Pérdida de la asimetría normal de los núcleos caudados	Más de 50 pacientes por grupo. Utilizaron un grupo de control.
<i>Semrud-Clikeman, Baumgardner y colaboradores 1996(45)</i>	DSM IV TDAH	Esplenio del cuerpo caloso pequeño	Muestra pequeña de pacientes (menos de 20 por grupo). Utilizaron un grupo de control
<i>Ayward y colaboradores 1996(3)</i>	DSM IV TDAH	Cuerpo rostral del cuerpo caloso más pequeño	Utilizaron un grupo de control
<i>Castellanos y colaboradores 1996(14)</i>	DSM IV TDAH	El volumen cerebral total, el caudado y el globo pálido, fueron más pequeños. Apoya una alteración del circuito prefrontal-estriatal-cortical derecho en el TDAH	Más de 50 pacientes por grupo. Utilizaron un grupo de control.
<i>Filipek y colaboradores 1997(23)</i>	DSM IV TDAH	Núcleos caudados y sustancia blanca antero-superior pequeños. Los volúmenes de la sustancia blanca posterior más pequeña en quienes no respondieron a medicamentos estimulantes	Muestra pequeña de pacientes (menos de 20 por grupo). Primer estudio en analizar, en forma separada, los volúmenes de la sustancia blanca y gris. Utilizaron un grupo de control
<i>Casey y colaboradores 1997(12)</i>	DSM IV TDAH	El desempeño en la prueba de inhibición de la respuesta se correlacionó con las medidas anatómicas del circuito fronto-estriatal derecho	Utilizaron un grupo de control
<i>Mataro y colaboradores 1997(34)</i>	DSM IV TDAH	Caudado derecho mayor	Muestra pequeña de pacientes (menos de 20 por grupo). Utilizaron un grupo de control
<i>Berquin y colaboradores 1997(7)</i>	DSM IV TDAH	Disminución del volumen del vermis cerebelar postero-inferior	Utilizaron un grupo de control
<i>Mostofky y colaboradores 1998(37)</i>	DSM IV TDAH	Disminución del volumen del vermis cerebelar posteroinferior	Muestra pequeña de pacientes (menos de 20 por grupo). Utilizaron un grupo de control

**DSM III-R=** Utilización de los criterios del Manual Estadístico y Diagnóstico de las Enfermedades Mentales, tercera edición revisada American Psychiatric Association, 1987; **DSM IV=** Utilización de los criterios del Manual Estadístico y Diagnóstico de las Enfermedades Mentales, cuarta edición. American Psychiatric Association 1994. **TS=** Síndrome de Gilles de la Tourette.

anticuerpos antiestreptocócicos en pacientes con tics, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y TDAH. Este estudio demostró que el nivel de anticuerpos se

correlacionó positivamente con el volumen del putamen izquierdo medido en milímetros cúbicos. Por otro lado, al menos dos estudios han encontrado que

esta región ha resultado significativamente reducida de tamaño en pacientes con TDAH (3, 14).

### **Cerebelo**

Es particularmente interesante observar que el cerebelo recibe proyecciones dopaminérgicas desde el área tegmental ventral del mesencéfalo y que los lóbulos posteroinferiores del vermis cerebeloso poseen la más alta concentración de transportadores de dopamina. Adicionalmente, existen conexiones entre el cerebelo y diversas áreas corticales, incluyendo la corteza prefrontal y los núcleos basales, a través del puente, los núcleos dentados y el tálamo. El vermis, por conducto de sus proyecciones fastigiales hacia el área tegmental ventral y el *locus coeruleus*, ejerce efectos poderosos sobre el recambio de dopamina y noradrenalina en el núcleo caudado y el núcleo *accumbens*. Existe suficiente evidencia de que el vermis cerebeloso puede estar involucrado tanto en la fisiopatología como en la respuesta al tratamiento en sujetos con TDAH (2). El cerebelo es el responsable de cierto procesamiento cognoscitivo con independencia de la función motora. El núcleo dentado recibe información del área 46 de Brodman (corteza frontal) (25), la cual está implicada en el proceso de la memoria activa; también participa en la evaluación consciente de la información sensitiva. Por lo tanto, el núcleo dentado parece ser particularmente importante en la adquisición y el procesamiento de la información sensitiva para las tareas que requieren juicios temporales y espaciales complejos, que son esenciales para la programación de acciones motoras complejas y de secuencias de movimientos. En pacientes con TDAH podemos encontrar alteraciones de estas funciones. Por otro lado, el cerebelo está implicado en el aprendizaje motor. Las fibras trepadoras debilitan la sinapsis entre la fibra paralela y la célula de Purkinje, en un proceso denominado “depresión a largo plazo”. La modificación de la intensidad de ciertas sinapsis entre las fibras paralelas y las células de Purkinje, da por resultado una adecuada programación de los movimientos del ojo, o de los miembros. Durante un movimiento, las fibras trepadoras proporcionan una señal de error, lo cual deprime a las fibras paralelas que están activas y permite la formación de movimientos correctos y sin ningún error (30). Con movimientos sucesivos, los efectos de la información de la fibra paralela, asociados a una orden central defectuosa, se suprimirían progresivamente, y con el tiempo surgiría un patrón de actividad más apropiado.

De acuerdo con esta idea, las fibras trepadoras detectan diferencias entre la información sensitiva esperada y la real, en vez sencillamente de supervisar la información aferente. Esta es la base del aprendizaje motor. Es probable que los pacientes con TDAH ten-

gan dificultades en este tipo de aprendizaje motor, lo que los lleva a tener problemas en el control y la eficacia de su conducta motora (30).

Castellanos y sus colaboradores, en 1996 (14), documentaron los resultados de un estudio cuantitativo en ciento doce sujetos con TDAH, y encontraron que los volúmenes de los hemisferios cerebelosos fueron significativamente menores en niños con TDAH. En esta misma muestra de pacientes, tras su seguimiento, se detectó que el vermis cerebeloso en total, particularmente los lóbulos postero-inferiores (VIII a X), fue menor en sujetos con TDAH (7). Esto apoya la hipótesis de que una anomalía en el circuito cerebelo-tálamo-prefrontal puede dar cuenta de las alteraciones en el control motor, en la inhibición de la conducta, y de las alteraciones en las funciones ejecutivas comúnmente observadas en el TDAH. Por otro lado, Anderson y sus colaboradores, en el año 2002 (2), con la técnica de reflexometría  $T_2$  (la cual es un procedimiento de RMf desarrollado para evaluar los cambios en el estado estable del flujo sanguíneo en diferentes áreas del encéfalo y que mide el volumen sanguíneo directamente), probaron los efectos de tres dosis diferentes de metilfenidato y midieron el volumen sanguíneo en el vermis de nueve niños con TDAH y de seis niños sanos. Los autores encontraron que las dosis moderadas y altas de metilfenidato incrementaron 5.1 por ciento el tiempo de relajación  $T_2$  en el vermis de los niños con TDAH e hiperactividad, y 3.9 por ciento en los niños con TDA sin hiperactividad. La magnitud del efecto en los niños con TDAH hiperactivos fue de 2.13 (IC 95% = 0.82-3.44). Los autores concluyeron que el vermis desempeña un papel en la fisiopatología del TDAH.

### **ESTUDIOS EN EL TDAH CON TÉCNICAS DE IMAGEN CEREBRAL QUE EVALÚAN LA PERFUSIÓN SANGUÍNEA Y EL METABOLISMO CEREBRAL**

Los resultados de los estudios de imagenología funcional, que incluyen los que utilizaron PET, SPECT y RMf, apoyan en general la hipótesis de un mal funcionamiento de los circuitos neurales que involucran a los lóbulos frontales, al cuerpo estriado y al cerebelo, en el mecanismo fisiopatológico del TDAH (25).

### **La tomografía computarizada por emisión de fótón único (SPECT)**

Los estudios realizados con SPECT han demostrado una hipoperfusión de la corteza frontal y del núcleo caudado, así como una hiperperfusión en la corteza occipital, en las regiones auditivas primarias y en las áreas sensoriales izquierdas; sin embargo, en la mayoría de estos estudios se utilizaron muestras pequeñas

**CUADRO 3. Estudios realizados con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes con TDAH**

Autor y año	Diagnóstico	Hallazgos en sujetos con TDAH	Comentarios
Lou y cols. 1984 (31)	DSM III TDAH mixtos y con disfasia	Hipoperfusión frontal en todos los sujetos con TDAH, así como hipoperfusión del núcleo caudado. La hipoperfusión se incrementó en 100 por ciento de los pacientes tratados con metilfenidato	Muestra pequeña y muy heterogénea de pacientes. Utilizaron un grupo de control cuya edad promedio era 2.4 años mayor que la de los sujetos con TDAH. Utilizaron xenón <sup>133</sup> inhalado
Lou y cols. 1989 (32)	DSM III-R TDAH puros, comórbidos y con otras alteraciones del SNC	Los sujetos con TDAH puros presentaron un incremento en la perfusión del estriado derecho, en la corteza occipital, en la corteza sensorial izquierda y en las regiones auditivas. El metilfenidato incrementó la perfusión estriatal izquierda	Aun en el grupo de los sujetos con TDAH puros, se incluyeron sujetos con encefalitis debida a sarampión e isquemia neonatal cerebral. Utilizaron xenon <sup>133</sup> inhalado
Lou y cols. 1990 (34)	DSM III-R TDAH puros y comórbidos con disfasia	Disminución de la perfusión estriatal y periventricular e incremento de la perfusión occipital en sujetos con TDAH puros	El grupo de control no estuvo pareado adecuadamente por edad y género con los sujetos con TDAH por razones éticas y prácticas. Utilizaron xenón <sup>133</sup> inhalado
Amen y cols. 1994 (1)	DSM IV TDAH en reposo y durante una prueba cognitiva de matemáticas	Desactivación prefrontal mayor en los sujetos con TDAH que en los sujetos controles (65% vs. 5%)	No fueron especificados los criterios cualitativos. Utilizaron TC <sup>99</sup>
Sieg y cols. 1995 (49)	DSM IV	En los sujetos con TDAH el flujo cerebral izquierdo se encontró reducido en las regiones parietales y frontales	Los grupos difirieron en su C. I. y en la edad. Los sujetos controles eran tres años mayores que los pacientes con TDAH y tenían un promedio de 15 puntos más en el C.I. Utilizaron I <sup>123</sup>

**DSM III-R=** Utilización de los criterios del Manual Estadístico y Diagnóstico de las Enfermedades Mentales, tercera edición revisada APA 1987; **DSM IV=** Utilización de los criterios del Manual Estadístico y Diagnóstico de las Enfermedades Mentales, cuarta edición APA 1994; **C. I.=** Coeficiente intelectual; **SNC=** Sistema nerviosos central.

de pacientes y los grupos de control no fueron pareados adecuadamente por edad y género (cuadro 3).

### La tomografía por emisión de positrones (PET)

Con la utilización de PET en adultos con TDAH, se ha demostrado una disminución del metabolismo en la corteza frontal (56). Sin embargo, los hallazgos han sido incongruentes entre los diferentes estudios, por lo que estos informes deben interpretarse con precaución. Las dificultades éticas para obtener el consentimiento informado en niños normales (grupo control), la escasez de estudios, la utilización de muestras pequeñas y la utilización de metodologías diferentes, dan cuenta de estas incongruencias; por lo tanto, hacen falta más estudios con metodología uniforme y adecuada para confirmar o refutar los hallazgos reportados hasta la fecha. En el cuadro 4 se resumen los estudios con PET en pacientes con TDAH.

### La resonancia magnética funcional

Al analizar estos estudios, se infiere que los circuitos frontoestriales funcionan de manera diferente en los sujetos con TDAH que en sujetos normales, lo que concuerda con la mayoría de los estudios de imagen estructural y funcional publicados hasta ahora. Sin

embargo, los resultados deben tomarse con precaución, dadas las diferencias metodológicas utilizadas en los escasos estudios publicados y el reducido tamaño de las muestras utilizadas (cuadro 5).

La principal limitación de la exploración con RMf en los pacientes con TDAH es su sensibilidad extrema aun ante los mínimos movimientos del paciente durante el estudio; por ello se puede explicar en parte la escasez de estudios con esta técnica. Por ello, Vaidya y sus colaboradores, en 1998 (53), utilizaron una barra que debían morder los pacientes para evitar el movimiento, y Rubia, en 1999 (40), incluyó sólo adolescentes que pudieran mantenerse quietos durante el estudio. Dignos de comentarse son los resultados obtenidos, en 1999, en adultos con TDAH, por Bush y sus colaboradores (9), utilizando la prueba Counting Stroop: la activación del cíngulo anterior se observó únicamente en los controles sanos. En contraste, los sujetos enfermos activaron el giro frontal derecho y el inferior izquierdo, las ínsulas derecha e izquierda, el putamen, el tálamo derecho y el pulvinar izquierdo. Sin embargo, la falta de activación del cíngulo izquierdo no puede atribuirse exclusivamente a una falla de los sistemas neurales en el TDAH; puede haber otras variables que pudieron influir en los resultados y que

**CUADRO 4. Estudios realizados con tomografía por emisión de positrones en pacientes con TDAH**

<i>Autor y año</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Hallazgos en sujetos con TDAH</i>	<i>Comentarios</i>
Zametkin A. y cols. 1990 (56)	TDAH	El metabolismo global cerebral fue 8 por ciento menor. Las diferencias fueron más acentuadas en el hemisferio izquierdo	Adultos con TDAH. Estos hallazgos no fueron reproducidos en adolescentes con TDAH. Utilizaron un grupo de control
Zametkin A. y cols. 1993 (67)	TDAH	Sin diferencias en el metabolismo global. Al analizar el metabolismo por regiones, en seis sujetos se encontró disminuido y en uno aumentado	Utilizaron un grupo de control
Ernst y cols. 1994 (18)	TDAH	Sólo las muchachas con TDAH, y no los varones, mostraron un metabolismo reducido en la corteza prefrontal derecha, el tálamo, el cíngulo, el hipocampo, el putamen y la corteza temporal, todo del lado derecho	Estudio realizado en adolescentes. Estos hallazgos no fueron reproducidos en una muestra más grande de sujetos (Ver abajo). Utilizaron un grupo de control
Ernst y cols. 1994 (18)	TDAH	Sin diferencias en el metabolismo cerebral total. La asimetría normal (I>D) se encontró invertida en el putamen anterior y en la región Silviana	Utilizaron un grupo de control
Matochik y cols. 1993 (35)	Administración aguda de metilfenidato a 14 adultos con TDAH	Incremento del metabolismo en el área frontal posterior y parietal izquierda. Disminución del metabolismo en el área parietal y occipital izquierda	Sin cambios en la prueba: "continuous performance tests": CPT
Matochik y colab. 1993 (35)	Administración aguda de dextroanfetamina a 13 adultos con TDAH	Incremento en las regiones frontal anterior medial, posterior derecha, tálamo y caudado derecho. Disminución del metabolismo en la región rolandica derecha, en el frontal anterior izquierdo y en el frontal anterior derecho	La prueba de CPT mejoró, pero no se correlacionó positivamente con el metabolismo cerebral. Los cambios más acentuados se observaron en el núcleo caudado derecho
Matochik y cols. 1994 (36)	Diecinueve adultos en tratamiento crónico con metilfenidato	Incremento en el metabolismo frontal derecho. Disminución en el putamen anterior derecho	Para medir los efectos normalizados (regionales) se utilizaron pruebas t no corregidas. Posibilidad de error tipo I
Matochik y cols. 1994 (36)	Dieciocho adultos crónicamente tratados con dextroanfetamina	Ningún cambio	Sin cambios en la prueba CPT
Ernst y cols. 1994 (19)	Estudio clínico ciego simple con placebo y dextroanfetamina I.V. en 8 adultos	Incremento del metabolismo en el parietal derecho. Disminución en la corteza temporal anterior derecha y en el hipocampo derecho.	—
Schweitzer y cols. 1995 (43)	Prueba de audición: 4 adultos con TDAH y 5 controles	Activación de las regiones visuales en los sujetos con TDAH. En los sujetos controles se activaron las regiones frontales inferiores derechas y prietales derechas	Muestra pequeña de pacientes con TDAH y de sujetos sanos
Teicher y cols. 1996 (51)	Ocho niños con TDAH tratados con metilfenidato	Incremento en el rCBF en caudado derecho y disminución en la corteza frontal derecha	Muestra pequeña. No utilizaron un grupo de control
Schweitzer y cols. 2000 (44)	Seis sujetos adultos con TDAH. Activación neural relacionada con memoria de trabajo	Incremento en el rCBF en regiones occipitales; en cambio, en los Sujetos sanos esto se observó en las regiones temporales y frontales	Muestra pequeña. Utilizaron un grupo de control

TDAH= Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad.

**CUADRO 5. Estudios realizados con resonancia magnética funcional en pacientes con TDAH**

Autor y año	Diagnóstico	Hallazgos en sujetos con TDAH	Comentarios
Bush G. y cols. 1999 (9)	Prueba: "Counting Stroop". 8 adultos con TDAH	Los sujetos con TDAH no activaron su región cingular anterior, pero activaron el circuito fronto-estriatal-insular.	Muestra pequeña. Involucra a la región anterior del cíngulo en la fisiopatología del TDAH. Utilizaron un grupo de control
Rubia K. y cols. 1999 (40)	Siete adolescentes hombres con TDAH. Pruebas utilizadas: Stop Task (inhibición de la respuesta motora planeada, y Delay Task (retraso de la respuesta tras un estímulo)	Los pacientes con TDAH mostraron una disminución del rCBF en la corteza prefrontal medial, en las dos pruebas, y en la corteza prefrontal inferior derecha y en el caudado izquierdo durante la prueba Stop Task	Muestra pequeña. Utilizaron un grupo de control
Vaidya C. y cols. 1998 (53)	Diez hombres con TDAH. Prueba: "go/no-go", con y sin medicamento	Sin medicamento, la activación frontoestriatal durante la inhibición de la respuesta difirió entre sujetos con y sin TDAH. La medicación moduló la activación cerebral durante la inhibición de la respuesta. Además, se incrementó la activación estriatal en sujetos con TDAH, pero no en los controles	Muestra pequeña. Utilizaron un grupo de control. Sugiere que el TDAH está caracterizado por una función frontoestriatal atípica y que el metilfenidato afecta la activación estriatal de manera diferente en sujetos con TDAH que en sujetos sanos

TDAH= Trastorno por déficit de la atención con hiperactividad.

deben tomarse en cuenta. Por ejemplo, las diferencias en el volumen del cíngulo que notaron los propios autores. De esta manera, la ausencia de activación podría reflejar únicamente variaciones anatómicas normales, más que una alteración en el TDAH, por lo cual se requieren más estudios con esta tecnología, muestras más grandes de pacientes y el control de diversas variables, para evitar confusión. Sin embargo, en este estudio se encontraron alteraciones en el pulvinar talámico, y hoy sabemos que esta estructura forma una serie de conexiones con la corteza parietal inferior, las áreas sensoriales primarias, la corteza parietal posterior y los colículos superiores, sentando así las bases de la atención (5, 30). Verdaderamente hacen falta más estudios que analicen los circuitos cerebrales formados por estas estructuras en los pacientes con TDAH, particularmente en aquéllos con predominio de desatención y sin hiperactividad/impulsividad.

Los estudios funcionales concuerdan con los estudios estructurales, dado que ambos implican al sistema fronto-subcortical en la fisiopatología del TDAH. Notablemente, los circuitos fronto-subcorticales que controlan la actividad motora y la atención son ricos en catecolaminas, las cuales han sido implicadas en el TDAH, dado el mecanismo de acción de los estimulantes. Los estudios preclínicos muestran que los estimulantes bloquean la recaptura de dopamina y norepinefrina en la neurona presináptica e incrementan la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal (17). Estudios realizados en ratas, en los que se utilizó una sustancia llamada 6-hidroxidopamina que daña las vías dopaminérgicas, provocaron hiperactividad en estos animales, lo que constituye un

modelo animal de TDAH (46). Un modelo plausible que explica el efecto de los estimulantes sobre la sintomatología del TDAH, es que las vías dopaminérgicas/noradrenérgicas incrementan el control inhibitorio de la corteza frontal sobre las estructuras subcorticales (55). Los estudios hechos en seres humanos sobre la hipótesis de las catecolaminas del TDAH, que se han centrado en la medición de los metabolitos de las catecolaminas en el suero y en el líquido cerebroespinal, han arrojado resultados incongruentes. A pesar de esto, el consenso es que una alteración en el funcionamiento de las catecolaminas desempeña un papel en la fisiopatología del TDAH (22).

La PET ofrece la ventaja de evaluar la neuroquímica del sistema nervioso central *in vivo*. Por ejemplo, en 1998 Ernst M. y colaboradores (20) utilizaron la [Fluorine-18] fluordopa [<sup>18</sup>F] F-DOPA para marcar las terminales catecolaminérgicas en diecisiete adultos con TDAH no medicados. Los autores encontraron que la recaptura de [<sup>18</sup>F] F-DOPA se hallaba significativamente disminuida en la corteza prefrontal medial izquierda de los sujetos con TDAH. En contraste, el mismo grupo de investigadores en 1999 (21), por medio de un estudio realizado en adolescentes, encontró que la recaptura de [<sup>18</sup>F] F-DOPA se elevó significativamente en el mesencéfalo ( $p=0.04$ , comparaciones múltiples no corregidas). Estos hallazgos apoyan la participación del sistema catecolaminérgico en la fisiopatología del TDAH.

Dougherty D. y su equipo, en 1999 (16), utilizaron el ligando al transportador de dopamina que es altamente selectivo y cuyo nombre es [123]-I-Altropano, en seis adultos con TDAH, comparándolos con treinta

sujetos sanos. El principal hallazgo fue que el potencial de unión del estriado ( $B_{i_{\text{Max}}}/K_d$ ), comparado con los controles, se elevó en por lo menos dos desviaciones estándar en los seis sujetos con TDAH. Esto nos hace preguntarnos: ¿El incremento en el número de receptores a dopamina en el estriado está relacionado con la etiología del TDAH, o estos hallazgos reflejan sencillamente intentos compensatorios del cerebro para regular el tono dopaminérgico estriatal; o simplemente representan los efectos de la exposición previa a los estimulantes? Estas preguntas esperan hallar respuesta en futuras investigaciones.

## CONCLUSIÓN

Tomados en conjunto, los estudios de imagenología cerebral y los neuropsicológicos, sugieren la participación del circuito fronto-estriatal derecho, más la influencia moduladora del cerebelo, en la neurobiología patológica del TDAH. El circuito córtico-estriatal-talámico selecciona, inicia y ejecuta respuestas cognitivas y motoras complejas y los circuitos cerebelosos aportan la guía para estas funciones. Las implicaciones teóricas de los hallazgos anatómicos actuales en pacientes con TDAH son sólo tentativas. Se necesita la reproducción de estos hallazgos por otros grupos independientes de investigadores y la cuantificación de las subdivisiones cerebrales en forma más fina y detallada. El escaso poder estadístico encontrado en la mayoría de los estudios es un problema considerable, dada la alta variabilidad de las medidas cerebrales anatómicas. Por otro lado, en ninguno de los estudios se ha controlado el efecto de la exposición previa a medicamentos. Además, no se han estudiado de manera sistemática otros circuitos cerebrales implicados en la fisiología normal de la atención, como los formados por el pulvínar talámico, la corteza parietal inferior, las áreas sensoriales primarias, la corteza parietal postero-inferior y los colículos superiores. Sin embargo, los estudios de imagenología estructural y funcional serán en el futuro una herramienta clave para el entendimiento de los sustratos anatómicos del TDAH, parcialmente conocidos en la actualidad.

## REFERENCIAS

1. AMEN D, PALDI J: Evaluating ADHD with brain SPECT imaging. *Biol Psychiatry*, 33:44-48, 1994.
2. ANDERSON C, POLACRI A, LOWEN S, RENSAW P y cols.: Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of cerebellar vermis in boys with ADHD. *Am J Psychiatry*, 158(8):1322-1328, 2002.
3. AYWARD E y cols.: Basal ganglia volumes in children with

- attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*, 11:112-115, 1996.
4. BARKLEY R, GRODZINSKY G, DU PAUL G: Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *J Abnorm Child Psychol*, 20:163-188, 1992.
5. BEAR M, CONNORS B, PARADISO M: *Language and Attention in Neuroscience, Exploring the Brain*. Segunda edición. Lippincott Williams & Wilkins. pp. 638-674, Nueva York 2001.
6. BERGSTROM K y cols.: Computed tomography of the brain of children with minimal brain damage: a preliminary study of 46 children. *Neuropediatric*, 9:378-384, 1978.
7. BERQUIN P y cols.: Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*, 50:1087-1093, 1998.
8. BRADLEY S y cols.: Preliminary findings of anti-streptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57:364-372, 2000.
9. BUSH G y cols.: Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45:1542-1552, 1999.
10. CAMP J, WINSBERG B: Clinical utility of animal models of childhood hyperkinesia. *Clin Neuropharmacol*, 7:185-221, 1984.
11. CAPARULO B y cols.: Computed tomographic brain scanning in children with developmental neuropsychiatric disorders. *J Abnorm Child Psychol*, 20:338-357, 1981.
12. CASEY B y cols.: Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:374-382, 1997.
13. CASTELLANOS F, GIEDD J y cols.: Quantitative morphology of the corpus callosum in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 151:665-669, 1994.
14. CASTELLANOS F y cols.: Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53:607-616, 1996.
15. CONNERS C: *Conners's Continuous Performance Test*. Multi-Health Systems, Toronto, 1992.
16. DOUGHERTY D y cols.: Dopamine transporter density in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Lancet*, 354:2132-2133, 1999.
17. ELIA J, BORCHERDING B, POTTER W, MEFFORD I y cols.: Stimulant drug treatment of hyperactivity: biochemical correlates. *Clin Pharmacol Ther*, 48:57-66, 1990.
18. ERNST M y cols.: Effects of intravenous dextroamphetamine on brain metabolism in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Preliminary findings. *Psychopharmacol Bull*, 30:219-225, 1994.
19. ERNST M y cols.: Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33:858-868, 1994.
20. ERNST M y cols.: DOPA decarboxylase activity in attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. A [fluorine-18] fluorodopa positron emission tomography study. *J Neurosci*, 18:5901-5907, 1998.
21. ERNST M y cols.: High midbrain [<sup>18</sup>F] DOPA accumulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 156:1209-1215, 1999.
22. FARAONE S, BIEDERMAN J: The Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. En: *The Neurobiology of Mental Illness*. Charney DS, Nestler EJ, Bunney S (eds). Oxford University Press, pp. 788-801, Oxford, 1999.
23. FILIPEK P y cols.: Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit/hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48:589-601, 1997.
24. GIEDD J, CASTELLANOS FX y cols.: Quantitative morphology of the corpus callosum in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 151:665-669, 1994.

25. GIEDD J, BLUMENTHAL J, MOLLOY E, CASTELLANOS X: Brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci*, 931:33-49, 2001.
26. HUGHES J, ROY E: Conventional & quantitative electroencefalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11:190-208, 1999.
27. HYND G: Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol*, 47:919-926, 1990.
28. HYND G: Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder. morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil*, 24:141-146, 1991.
29. HYND G y cols.: Attention deficit hyperactivity disorders (adhd) and asymetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol*, 11:112-115, 1993.
30. KANDEL E: El cerebelo. En: *Principios de Neurociencias*. Kandel E, Schwartz J, Jessell T (eds). Mc Graw-Hill, 4a. edición, pp: 832-852, México, 2000.
31. LOU H, HENRIKSEN L, BRUHN P: Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol*, 41:825-829, 1984.
32. LOU H y cols.: Stratial dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol*, 46:48-52, 1989.
33. LOU H y cols.: Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet*, 335:8-11, 1990.
34. MATARO M y cols.: 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*, 54:963-968, 1997.
35. MATOCHIK y cols.: Effect of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. *Neuropsychopharmacology*, 8:377-386, 1993.
36. MATOCHIK y cols.: Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *Am J Psychiatry*, 151:658-664, 1994.
37. MOSTOFKY S y cols.: Evaluation of cerebellar size in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol*, 13:434-439, 1998.
38. NASRALLAH H y cols.: Cortical atrophy in young adults with a histroy of hyperactivity in chillhood. *Psychiatr Res*, 17:241-246, 1986.
39. REISS D y cols.: Ventricular enlargement in child psychiatric patients: a controlled study with planimetric measures. *Am J Psychiatry*, 140:453-456, 1983.
40. RUBIA K, OVERMEYER S, TAYLOR E, BRAMER M, WILLIAMS S y cols.: Hypofrontality in attention-deficit hyperactivity disorder during higer-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 156:891-896, 1999.
41. SALLOWAY S, BLITZ A: Introduction to functional neuro Circuitry. En: *Brain Circuitry and Signaling in Psychiatry. Basic Science and Clinical Implications*. Kaplan GB, Hammer RP (eds). American Psychiatric Press, Publishing Inc., pp 1-30, Washington, Londres, 2002.
42. SATTERFIELD J, DAWSON M: Electrodermal correlates of hyperactivity in children. *Psychophysiology*, 8:191-197, 1971.
43. SCHWEITZER J: Regional cerebral blood flow during repeated exposure to a vigilance task in adults with attention hyperactivity disorder. *Soc Neurosci Abstr*, 21:1926, 1995.
44. SCHWEITZER J y cols.: Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 157:278-280, 2000.
45. SEMRUD-CLIKEMAN, BAUMGARDNER y cols.: Attention deficit hyperactivity disorder: magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33:875-881, 1996.
46. SHAYWITZ S, COHEN D, SHAYWITZ B: The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *J Pediatrics*, 92:179-187, 1978.
47. SHAYWITZ B y cols.: Attention deficit disorder: quantitative analysis of CT. *Neurology*, 33:1500-1503, 1983.
48. SIEDMAN L, BIEDERMAN J, FARAONE A, WEBER W y cols.: Towards defining a neuropsychology of adhd: performance of children and adolescents from a large clinically referred sample. *J Consult Clin Psychol*, 64:150-160, 1997.
49. SIEG K y cols.: SPECT brian imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Nucl Med*, 20:55-60, 1995
50. SINGER H, REISS A, BROWN J: Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourett´s syndrome. *Neurology*, 43:950-956, 1993.
51. TEICHER M: Objctive measures of hyperactivity and attentional problems in ADHD. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:334-342, 1996.
52. THOMPSON J y cols.: The role of axial computed tomography in the study of the child with minimal brian dysfunction. *J Learn Disabil*, 13:334-337, 1980.
53. VAIDYA C y cols.: Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natgl Acad Sci USA*, 14494-14499, 1998.
54. WEISS J, SEIDMAN L: The clinical use of psychological and neuropsychological test. En: *The New Harvard Guide to Psychiatry*. Nicholi A (ed). Harvard University Press, pp: 46-69, Cambridge, 1998.
55. ZAMETKIN A, RAPAPORT J: Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 26:676-686, 1987.
56. ZAMETKIN A y cols.: Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Eng J Med*, 323:1361-1366, 1990.
57. ZAMETKIN A y cols.: Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50:333-340, 1993.