



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Instituto de Neurobiología  
Campus Juriquilla, Querétaro.  
Unidad de Investigación en Neurodesarrollo  
“Augusto Fernández Guardiola”**

**IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS  
CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE LA ATENCIÓN DE TIPO COMBINADO**

**T E S I S**  
PARA OPTAR AL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS  
PRESENTA

**M. EN C. LUIS GUILLERMO ALMEIDA MONTES**

Directora de Tesis: Josefina Ricardo-Garcell

Noviembre, 2010,  
Querétaro, México



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Dra. Josefina Ricardo Garcell.**

Directora de tesis. Unidad de Investigación en Neurodesarrollo  
"Augusto Fernández Guardiola"  
Instituto de Neurobiología de la U.N.A.M.

**Dr. Hugo Prado Alcántara.**

Departamento de Investigación  
Centro Estatal de Salud Mental,  
Servicios de Salud del Estado de Querétaro.

**Leticia Espinosa Sigala**

Secretaria Departamento de Investigación  
Centro Estatal de Salud Mental,  
Servicios de Salud del Estado de Querétaro.

**Dr. John Ashburner.**

University College of London.  
Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, England

**Dr. Nick Schmansky.**

Cognitive and Neural Systems, Boston University, USA.  
Artificial Intelligence, University of Edinburgh, England.  
Electrical Engineering, Ohio State University, USA.

**Dr. Lázaro Barajas de la Torre.**

Departamento de Física,  
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey,  
Campus Querétaro.

**Dra. Thalía Harmony Baillett.**

Directora de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo  
"Augusto Fernández Guardiola"  
Instituto de Neurobiología, U.N.A.M.

**Técnico académico radiólogo David Ávila Acosta, Dr. Héctor Barragán Campos, Dr. Luis Concha, enfermera Ángeles Zavala González, enfermero Trinidad Salazar Morales.**

Personal de la Unidad de Resonancia Magnética,  
Instituto de Neurobiología, U.N.A.M.



**Dra. Thalía Fernández Harmony, M. en C. Inna L. García Velasco,  
Ing. Paulina Álvarez García, Ing. Bruno Argueta, Teresa Álvarez Vázquez, enfermera Delia  
Figueroa Navarro.**

Personal de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo  
“Augusto Fernández Guardiola”,  
Instituto de Neurobiología, U.N.A.M.

**Dr. Michel Yassa.**

Department of Psychiatry and Imaging, John Hopkins University, Maryland, USA.

**Jonathan Kaiser.**

Center for Morphometric Analysis,  
Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, USA.

**Dr. Eduardo Aubert Vázquez.**

Centro de Neurociencias de Cuba.

**Dr. Pedro Valdés Sosa.**

Centro de Neurociencias de Cuba.

**Lic. En Psicología María de Lourdes Ayala.**

Unidad de Videoconferencias, Instituto de Neurobiología U.N.A.M.

**Lic. Teresa Medina Malagón.**

Desarrollo de Colecciones y Procesos Técnicos  
Biblioteca del Instituto de Neurobiología, U.N.A.M.

**Norma Serafín.**

Técnico académico, Instituto de Neurobiología, U.N.A.M.

**M. en C. Leonor Casanova Rico**

**Jefa de la unidad de enseñanza Instituto de neurobiología UNAM campus juriquilla**

**María del Carmen Vázquez Rodríguez**

**Secretaria del Área técnica de la unidad de posgrado (Doctorado) Instituto de  
neurobiología UNAM campus Juriquilla**

# ÍNDICE

---

<b><u>CAPÍTULO 1</u></b>	
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>8</b>
<b><u>CAPÍTULO 2</u></b>	
<b><u>LA ETIOLOGÍA DEL TDAH</u></b>	<b>9</b>
<i>1. Factores genéticos en el TDAH</i>	<b>9</b>
<i>2. Factores de riesgo perinatales</i>	<b>10</b>
<i>3. Interacción genético-ambiental</i>	<b>11</b>
<i>4. Interacción entre la genética y el neurodesarrollo cerebral</i>	<b>11</b>
<i>5. ¿Retraso o detención del neurodesarrollo de estructuras encefálicas en el TDAH?</i>	<b>13</b>
<i>6. Participación de las catecolaminas en la fisiopatología del TDAH</i>	<b>16</b>
<i>7. Interacción de los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgico</i>	<b>18</b>
<i>8. Los núcleos de la base y el sistema dopaminérgico en el TDAH</i>	<b>18</b>
<i>9. El sistema activador reticular ascendente y la noradrenalina en el TDAH</i>	<b>19</b>
<i>10. Alteraciones anatómicas cerebrales en el TDAH</i>	<b>20</b>
<i>11. Redes de la atención implicadas en el TDAH</i>	<b>23</b>
<i>12. Papel del cerebelo en el TDAH</i>	<b>25</b>
<i>13. Estudios morfológicos realizados en sujetos con TDAH</i>	<b>28</b>
<i>14. Planteamiento del problema</i>	<b>36</b>
<b><u>CAPÍTULO 3</u></b>	
<b><u>MATERIALES Y MÉTODOS</u></b>	<b>36</b>
<i>1. Preguntas de investigación</i>	<b>36</b>
<i>2. Objetivo general</i>	<b>36</b>

3. <i>Objetivos específicos</i>	<b>36</b>
4. <i>Hipótesis</i>	<b>37</b>
5. <i>Sujetos participantes en el estudio</i>	<b>37</b>
5.a. <i>Criterios de inclusión</i>	<b>37</b>
5.b. <i>Criterios de exclusión</i>	<b>38</b>
6. <i>Procedimiento</i>	<b>38</b>
6.a. <i>Mediciones clínicas</i>	<b>39</b>
6.a.1. <i>Diagnóstico</i>	<b>39</b>
6.a.2. <i>Clinimetría y mediciones auxiliares del diagnóstico</i>	<b>40</b>
6.a.3. <i>Pruebas de inteligencia</i>	<b>40</b>
6.b. <i>Adquisición de imágenes por resonancia magnética</i>	<b>41</b>
6.b.1. <i>Secuencia de adquisición de las IRM</i>	<b>41</b>
7. <i>Procedimiento de comparación de la densidad y del volumen de las estructuras cerebrales utilizando la Morfometría Basada en Voxeles (MBV)</i>	<b>45</b>
7.a. <i>Teoría y procedimiento de la MBV</i>	<b>45</b>
7.b. <i>La normalización Espacial</i>	<b>46</b>
7.c. <i>La segmentación</i>	<b>47</b>
7.d. <i>La Modulación</i>	<b>47</b>
7.e. <i>El Suavizado</i>	<b>48</b>
7.f. <i>Problemas con la interpretación de los resultados de la MBV</i>	<b>51</b>
7.g. <i>Creación de moldes para la normalización espacial y para la segmentación de las IRM de niños y adolescentes utilizando la herramienta “Template-O-Matic” (TOM)</i>	<b>51</b>
7.h. <i>Análisis de las imágenes cerebrales con el algoritmo “DARTEL” para mejorar el registro de las IRM durante la normalización espacial</i>	<b>53</b>
7.i. <i>Procesamiento de las IRM para la utilización del algoritmo “DARTEL”</i>	<b>55</b>

8. Análisis de superficie	56
8.a. Descripción de la técnica de análisis de superficie	57
9. Análisis estadístico	59
9.a. Análisis estadístico para los datos de la MBV	59
9.b. Análisis estadístico para la comparación del grosor cortical	59
9.c. Análisis estadístico para variables generales	59
<b><u>CAPÍTULO 4</u></b>	
<b><u>RESULTADOS</u></b>	60
1. Variables sociodemográficas, clínicas y clinimétricas de la muestra de niños	60
2. Variables sociodemográficas, clínicas y clinimétricas de la muestra de adolescentes	61
3. Variables sociodemográficas, clínicas y clinimétricas de la muestra de adultos	62
4. Resultados del análisis de imágenes cerebrales	63
<b><u>CAPÍTULO 5</u></b>	
<b><u>DISCUSIÓN</u></b>	72
<b>Conclusión</b>	88
<b>Limitaciones</b>	88
<b>REFERENCIAS</b>	89
<b><u>ANEXOS</u></b>	
1. Análisis de superficie y modelo general lineal	
2. Producción científica del alumno durante el programa de doctorado en ciencias biomédicas	

## CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN.

El Trastorno por Déficit de Atención (TDAH) se caracteriza por la presencia persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad más frecuente y más severa que en individuos del mismo nivel de desarrollo. Este trastorno inicia en la infancia y produce un deterioro significativo en al menos dos áreas de funcionamiento del individuo (DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, por sus siglas en inglés)<sup>1</sup>. De acuerdo con este manual existen tres variedades del trastorno: predominantemente inatento, predominantemente hiperactivo y de tipo combinado. Estas variedades se definen por el número de síntomas y signos de inatención, hiperactividad e impulsividad que predominan en el cuadro clínico.

La prevalencia de esta patología es de 5 al 10% en niños y adolescentes<sup>2</sup> y de 1.2 a 7.3% en adultos<sup>3,4,5</sup> y en la mayoría de los casos, persiste hasta la edad adulta<sup>6</sup>, dado que menos del 10% de los niños que fueron diagnosticados con TDAH alcanzaron una remisión funcional total a la edad de 18 años<sup>6</sup>. Por otro lado, las consecuencias a largo plazo de este trastorno han sido bien documentadas en diversos estudios. Por ejemplo: el 51.8 % de los individuos con TDAH pueden evolucionar a un trastorno grave de la personalidad<sup>7,8,9</sup> y hasta un 46% de jóvenes en prisión, cumplen los criterios del DSM-IV para TDAH<sup>10</sup>. Además, los pacientes con TDAH presentan dos veces más riesgo de sufrir abuso y dependencia al alcohol y drogas<sup>11</sup> y sufren más accidentes de tráfico<sup>12</sup>.

A pesar de que la etiología y la fisiopatología aún no son totalmente conocidas, existen evidencias de que se trata de una enfermedad que está influenciada por factores genéticos. Los estudios familiares han demostrado que los padres y los hermanos de niños con TDAH tienen un riesgo de 2 a 8 veces de padecer TDAH<sup>13,14</sup>. Los estudios de adopción han demostrado la transmisión genética del trastorno<sup>15</sup>. El gen más estudiado en la etiología del TDAH, es el gen tipo 4 del receptor a dopamina (DA). Existe un alelo de este gen que tiene siete repeticiones en tándem en su secuencia de ADN en el exón número 3. Precisamente este alelo es el que se ha asociado al TDAH<sup>16</sup>.

Por otro lado, los resultados de los estudios realizados a través de imágenes cerebrales tienden a apoyar la hipótesis de que el substrato biológico de esta patología es una anomalía en el funcionamiento y en la estructura de las redes neurales frontales y frontoestriatales y que el substrato fisiopatológico yace en una variación en la actividad de las catecolaminas<sup>2</sup>.

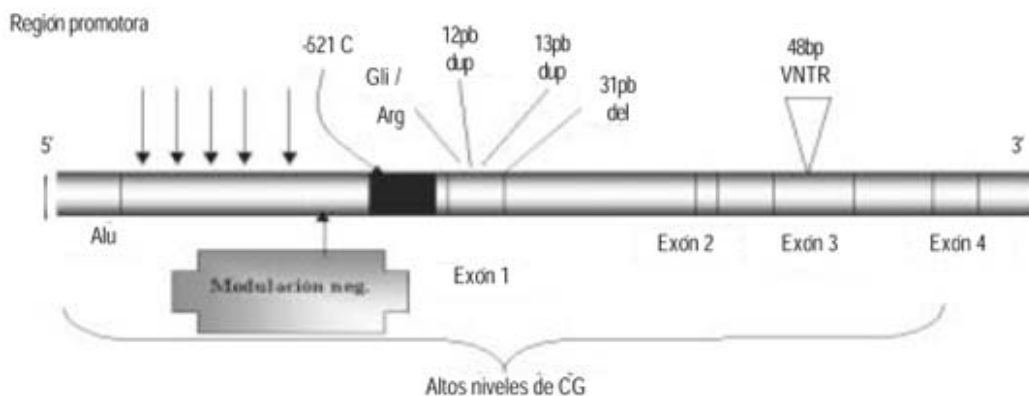
## CAPÍTULO 2

### LA ETIOLOGÍA DEL TDAH.

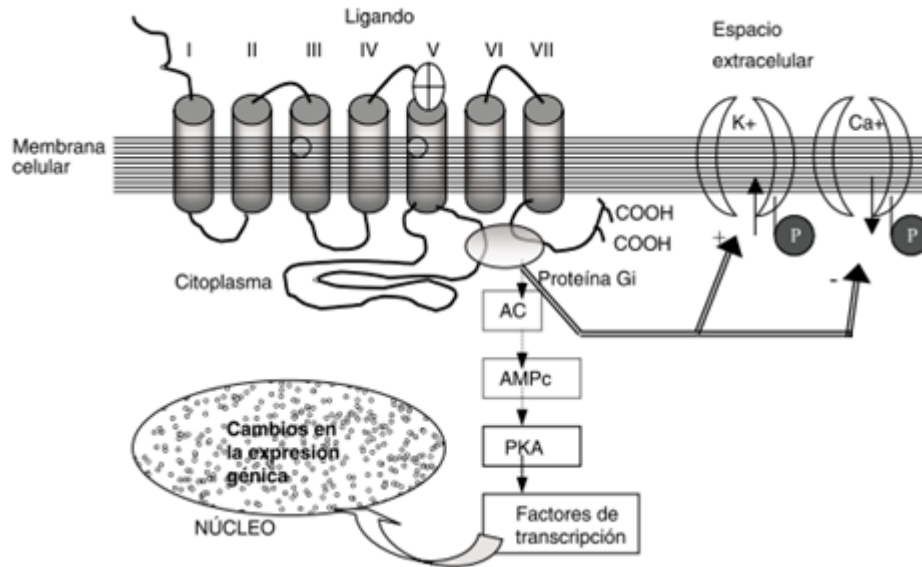
A pesar de que el TDAH, es uno de los trastornos mentales de la infancia que se ha estudiado más extensamente, aún no se ha logrado integrar una teoría completa sobre su etiología<sup>8,17,18,19</sup>. Los estudios familiares indican que el TDAH es una enfermedad altamente heredable<sup>20</sup>, pero también existen factores ambientales relacionados con el origen de esta patología<sup>21</sup>, tales como la exposición a nicotina durante el embarazo y el sufrimiento fetal<sup>22</sup>.

#### 1. FACTORES GENÉTICOS EN EL TDAH.

Ninguno de los genes investigados ha probado ser suficiente o necesario para causar este trastorno. Por esto se piensa que en la etiología del TDAH están involucrados múltiples genes y que cada uno posee un efecto moderado<sup>23</sup>. Se considera que el TDAH es producto de la combinación de los efectos de diversos genes con las influencias ambientales<sup>23,24,25</sup>. Algunos de los genes que han mostrado alguna asociación con el TDAH son: el gen que codifica para el transportador a dopamina DAT (Dopamine Transporter, por sus siglas en inglés), al receptor de dopamina D<sub>4</sub>, al receptor de dopamina D<sub>5</sub>, a la enzima beta-hidroxilasa, al receptor adrenérgico  $\alpha_2$ , al transportador de serotonina y al receptor de serotonina 1<sub>B</sub><sup>26</sup>. Uno de los polimorfismos que más consistentemente ha sido asociado al TDAH es el alelo del gen del receptor a dopamina D<sub>4</sub> que muestra 7 repeticiones en la secuencia de ADN localizada en el exón 3 (DRD<sub>4</sub>-7). Se ha estimado que el ser portador del alelo DRD<sub>4</sub>-7, conlleva un riesgo para la presentación de TDAH de entre 1.16 -1.45 veces<sup>27</sup>. En las Figuras 1 y 2 se muestran el gen del transportador a dopamina (DA) y su función biológica.



**Figura 1:** Estructura del gen receptor de dopamina D<sub>4</sub> (DRD<sub>4</sub>). Se puede observar que en el exón 3, existen 48 pares de bases las cuales presentan un polimorfismo de tipo VNTR (número variable de bases repetidas en tándem). El alelo de 7 bases repetidas en tándem es el que se ha asociado a un incremento del riesgo para TDAH. En general el gene DRD<sub>4</sub> tiene un alto contenido de bases de citosina y guanina (CG), importantes para la expresión del gen. Tomado de Aguirre-Samudio J. y Nicollini H.<sup>28</sup>



**Figura 2:** El receptor D<sub>4</sub> a dopamina y su función biológica. Los cilindros representan los dominios transmembranales I-VII. Los círculos blancos indican los aminoácidos críticos en la unión de dopamina al receptor. La elipse que se observa entre los dominios V y VII representa el sitio de unión de la proteína G inhibitoria (G<sub>i</sub>). La unión de dopamina al receptor D<sub>4</sub> estimula a la proteína G<sub>i</sub> la cual inhibe la formación de adenilciclase (AC), AMP cíclico y proteína quinasa "A" (PKA). Las flechas indican la vía de activación de los canales de potasio (K<sup>+</sup>) y de Calcio (Ca<sup>+</sup>) fosforilados (P). Tomado de Aguirre-Samudio A. & Nicollini H.<sup>28</sup>

## 2. FACTORES DE RIESGO PERINATALES.

Estudios de casos y controles han demostrado que el riesgo de padecer TDAH se incrementa hasta cuatro veces si la madre ha consumido tabaco durante el embarazo. Aún después de controlar el efecto de variables que pueden confundir este hallazgo tales como la psicopatología parental, el uso de drogas o alcohol, el bajo peso al nacimiento, el coeficiente intelectual (C.I.) y la adversidad psicosocial. La nicotina se une a los receptores nicotínicos del cerebro. Estos receptores tienen un papel clave en el desarrollo cerebral dado que regulan la producción y la diferenciación del desarrollo sináptico<sup>29</sup>.

Existe evidencia de la existencia de una relación entre el bajo peso al nacimiento (definido como menor a 1,000 gramos) y el desarrollo subsecuente de TDAH. Cuando se comparó la prevalencia de TDAH en 127 niños quienes tenían el antecedente de bajo peso al nacimiento con sus respectivos controles, se encontró que el 23% de los niños de bajo peso al nacimiento presentaron síntomas de TDAH en comparación con el 6% de los niños con pesos normales<sup>30</sup>. Por otro lado, la prematurez (definida como aquel nacimiento que ocurre antes de la semana 37 de embarazo) incrementa dos veces el riesgo de sufrir TDAH<sup>31</sup>.

### 3. INTERACCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL.

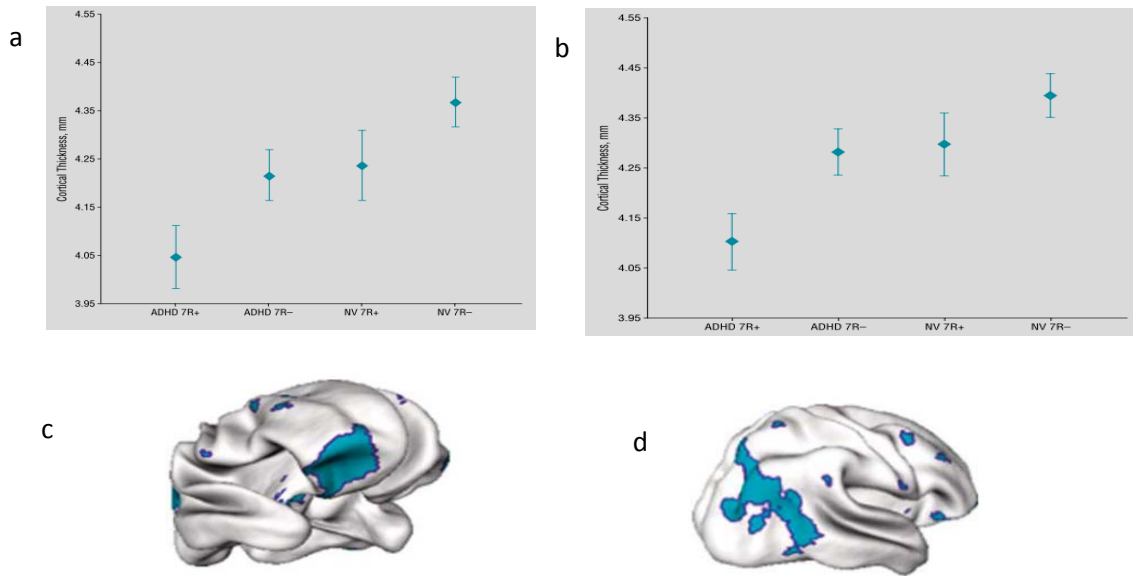
El efecto de una sola variable genética o ambiental sobre el TDAH, no explica por sí misma la expresión de éste trastorno. Se ha postulado que la razón por la cual no todos los individuos que poseen un “genotipo vulnerable” desarrollarán una determinada enfermedad, es debido a que el efecto del genotipo es sólo evidente en los individuos expuestos a un ambiente específico. En un estudio publicado por Kahn y cols. En 2003, se examinó en niños de 5 años de edad, la asociación independiente y conjunta del polimorfismo del gen que codifica al transportador de dopamina tipo 1 (DAT<sub>1</sub>) y el consumo materno de tabaco durante el embarazo. Estos autores encontraron que solo los niños que poseían el alelo 10 repetido para el DAT<sub>1</sub> y cuyas madres habían fumado durante el embarazo, presentaron síntomas de TDAH, mientras que aquellos niños que únicamente poseían el alelo 10 repetido para el DAT<sub>1</sub> o que exclusivamente tenían el antecedente de consumo de tabaco, no presentaron sintomatología propia del TDAH<sup>32</sup>.

Por otro lado existe evidencia de que la interacción entre genes y ambiente en la fisiopatología el TDAH no se limita a la época perinatal. En un estudio publicado por Laucht y cols.<sup>33</sup> se evaluó la interacción de la adversidad psicosocial con la presencia del alelo 10 repetido para el DAT<sub>1</sub> y su relación con el TDAH en un grupo de adolescentes. La adversidad psicosocial fue definida como la presencia de uno o más de las siguientes situaciones: problemas maritales entre los padres, psicopatología parental, bajo grado de educación materna y paternidad integrada por un solo miembro. Los adolescentes que poseían el alelo repetido 10 del DAT<sub>1</sub> y que además crecieron en un ambiente desfavorable, mostraron más síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, que los adolescentes que sólo poseían el alelo repetido 10 del DAT<sub>1</sub> o que sólo crecieron en ambientes desfavorables<sup>33</sup>.

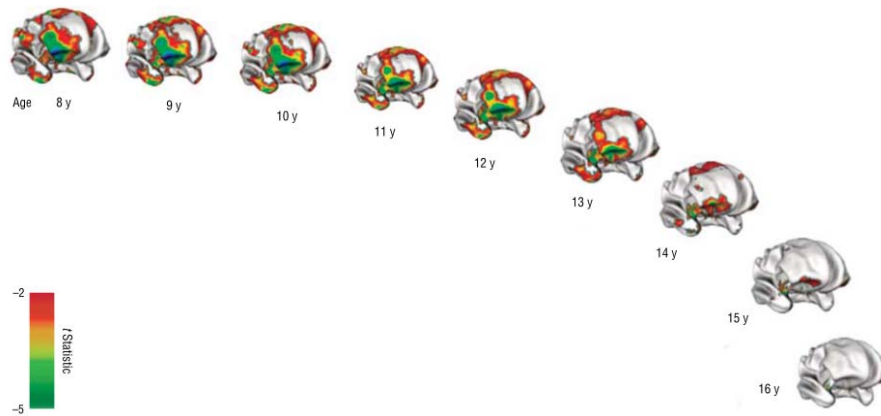
### 4. INTERACCIÓN ENTRE LA GENÉTICA Y EL NEURODESARROLLO CEREBRAL.

Se ha comparado el grosor de la sustancia gris en niños con TDAH quienes han sido clasificados de acuerdo a su genotipo a lo largo del desarrollo. Un estudio realizado por Shaw P. y cols.<sup>34</sup>, el cual tuvo por objetivo examinar los efectos de tres polimorfismos implicados en la etiopatogenia del TDAH: el alelo DRD<sub>4-7</sub>, el alelo DRD<sub>1</sub> del gen que codifica al receptor D<sub>1</sub> dopamina y el alelo DAT<sub>1</sub> del transportador a dopamina, sobre el desarrollo del grosor de la corteza cerebral en niños con TDAH. Los niños con TDAH y los niños sanos fueron clasificados según su genotipo. En los niños con TDAH, el poseer el alelo DRD<sub>4-7</sub> se asoció con una corteza cerebral más delgada en la región orbital e inferior prefrontal derecha así como en la corteza posterior derecha. No se observó ninguna diferencia entre los niños sanos portadores del alelo DRD<sub>4-7</sub> y los niños con TDAH no portadores de éste alelo. Los niños sanos no portadores del alelo DRD<sub>4-7</sub>, presentaron un mayor grosor en estas áreas corticales. Sin embargo, estas diferencias desaparecieron a la edad de 18 años. No se encontró ninguna relación entre el grosor de la corteza cerebral y los alelos DRD<sub>1</sub> y DAT<sub>1</sub>. **(Figuras 3 y 4).**





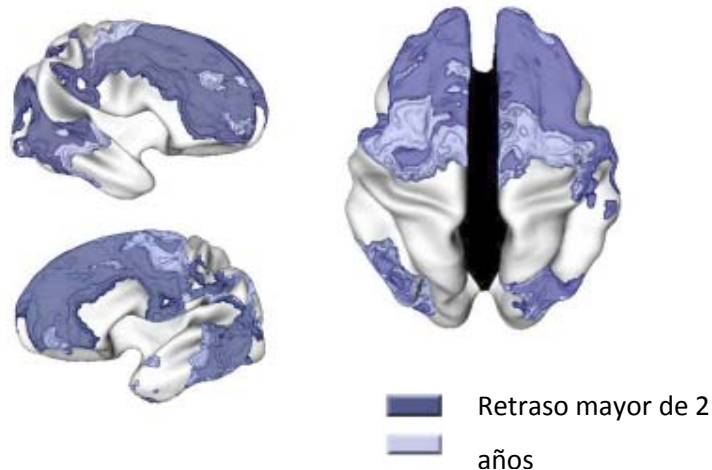
**Figura 3:** Gráficas y mapas de grosor cortical de las regiones en donde los efectos del diagnóstico de TDAH y la presencia del alelo  $DRD_4-7$  se encontraron traslapados. En las gráficas superiores se muestran los promedios del grosor cortical de la región inferior frontal derecha **(a)** y de la región parieto-occipital derecha **(b)**. En las figuras inferiores se muestran sus respectivos mapas de grosor cortical **(c y d)**. Nótese en la gráfica **(a)** que el grosor cortical de la región frontal inferior derecha **(c)** fue menor en aquellos niños con TDAH y que eran portadores del alelo  $DRD_4-7$  que en aquellos sujetos con diagnóstico de TDAH pero que no eran portadores del alelo  $DRD_4-7$ . Además, los niños sanos quienes eran portadores del alelo  $DRD_4-7$  presentaron un menor grosor cortical que los niños sanos y no portadores de dicho alelo. Lo mismo sucedió en la región parieto-occipital derecha, gráfica **(b)**. Simbología: ADHD=TDAH, 7R+=portador del alelo  $DRD_4-7$  y 7R-=no portador de este alelo. NV=controles sanos. Adaptado de Shaw y cols. <sup>34</sup>



**Figura 4:** Mapas estadísticos del grosor cortical en donde se observa que las diferencias en el grosor cortical entre sujetos con TDAH portadores del alelo  $DRD_4-7$  e individuos sanos no portadores del alelo  $DRD_4-7$ , desaparecen a la edad de 16 años. Nótese que las diferencias son más evidentes en la región frontal inferior derecha. La barra de colores codifica los valores del puntaje "t". Simbología: y=años. Adaptado de: Shaw y cols. <sup>34</sup>

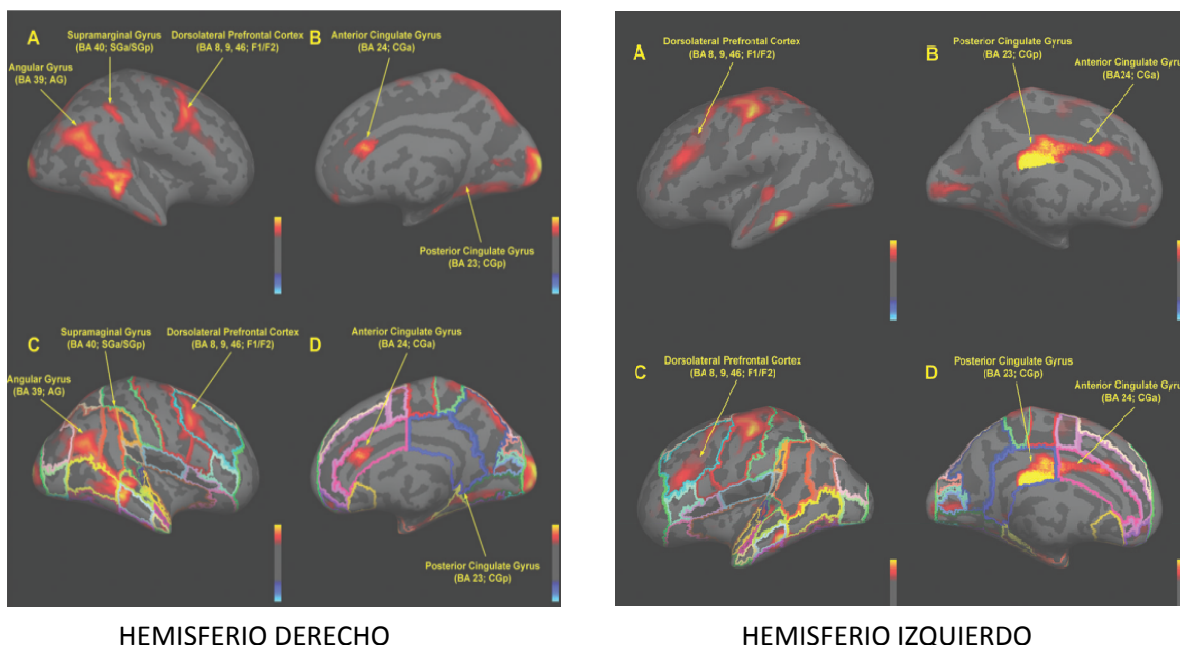
## 5. ¿RETRASO O DESVIACIÓN DEL NEURODESARROLLO DE ESTRUCTURAS ENCEFÁLICAS EN EL TDAH?

Por otro lado, existe una controversia sobre la naturaleza de la alteración en el desarrollo cerebral que subyace al TDAH. Particularmente, no ha quedado claro si este trastorno representa un retardo o una desviación en el desarrollo de la corteza cerebral. Shaw y cols.<sup>35</sup>, en el año del 2007, adquirieron prospectivamente las imágenes cerebrales por imágenes de resonancia magnética (IRM) de 223 niños con TDAH y 223 niños sanos desde la infancia hasta la adolescencia para cuantificar el grosor y la trayectoria de crecimiento en más de 40,000 puntos localizados en la corteza cerebral. El pico del grosor de la corteza fue tomado como un índice de maduración. Se encontró que la maduración regional cerebral procede de una manera similar en sujetos sanos y con TDAH, siendo las áreas sensoriales primarias las que maduran antes que las áreas de asociación polimodales; sin embargo, se observó un retraso generalizado en la maduración de la corteza cerebral en los niños con TDAH dado que la edad media a la cual el 50% de los puntos corticales alcanzaron su máximo grosor fue a los 10.5 años; en contraste, los niños sanos alcanzaron este mismo criterio de maduración a la edad de 7.5 años. El retraso fue más prominente en las regiones prefrontales (Figura 5).



**Figura 5:** Mapas de grosor cortical que muestran las regiones en donde el grupo de sujetos con TDAH tuvo un retraso en la maduración cortical en comparación con los individuos sanos. Nótese que en las regiones frontales y temporo-occipitales de ambos hemisferios se observó un menor grosor cortical que representa un retraso mayor de dos años con respecto a los sujetos sanos (regiones de color azul oscuro), mientras que las áreas pre-centrales de ambos hemisferios mostraron un retraso menor de 2 años. Adaptado de Shaw y cols.<sup>35</sup>

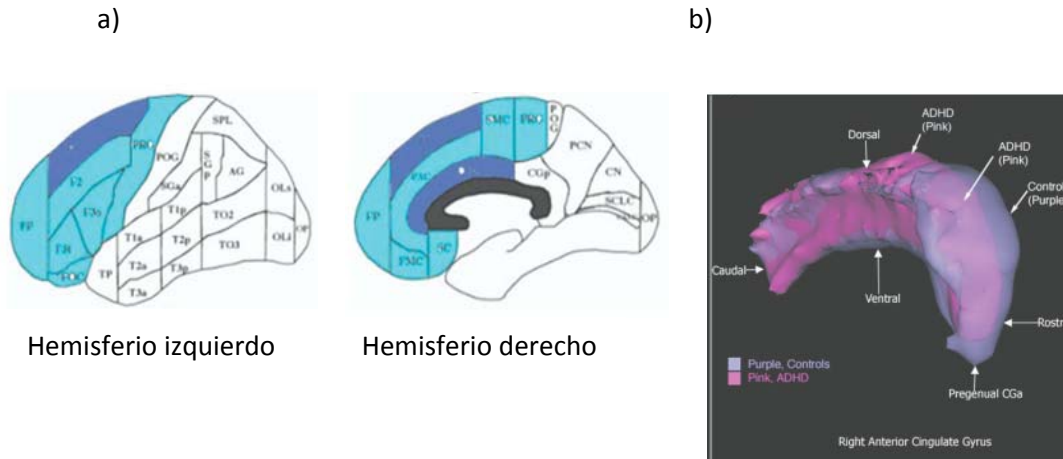
Sin embargo, se han publicado estudios <sup>36, 37, 38, 39</sup> en los cuales se ha demostrado que en adultos con TDAH, existe una disminución del grosor cortical así como una disminución del volumen del giro frontal superior izquierdo, del cíngulo anterior derecho y de la corteza cerebelosa derecha, lo que sugiere que el TDAH constituye una desviación del desarrollo cerebral, lo que no es consistente con la teoría propuesta por Shaw y cols. <sup>35</sup> quienes afirman que el TDAH es un retraso en el desarrollo en el grosor y volumen de estas estructuras dado que tales diferencias desaparecen durante la adolescencia. Estos hallazgos contradictorios no permiten obtener conclusiones definitivas sobre la naturaleza de la alteración del desarrollo cerebral en sujetos con TDAH. En las figuras 6, 7, 8, y 9, se muestran los hallazgos de los estudios realizados en adultos que han comparado el volumen o el grosor cortical entre adultos sanos y con TDAH.



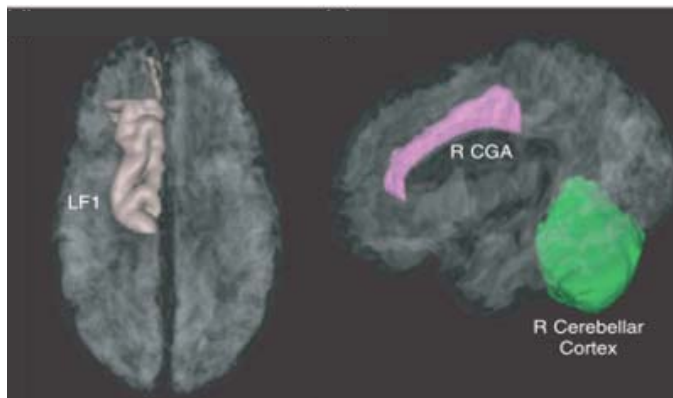
**Figura 6:** Diferencias en el grosor cortical entre un grupo de 24 sujetos con TDAH (promedio de edad: 38, d.e.  $\pm 2.2$  años) y un grupo de 18 controles sanos (promedio de edad: 34.8, d.e.  $\pm 2.5$ ). **A y C** representan a las vistas laterales mientras que **B y D** a las vistas mediales. Las regiones rojas muestran las diferencias significativas ( $p=0.05$ ) en donde los sujetos con TDAH tuvieron un grosor cortical menor que el de los sujetos sanos. Las regiones amarillas indican las diferencias a un nivel de significancia de  $p= 0.001$ . Este estudio señala que en regiones frontales, parietales, cingulares, temporales y occipitales, existe un grosor disminuido en sujetos adultos con TDAH en ambos hemisferios. La barras de colores representan el valor de "p". Tomado de Makris N. y cols. <sup>36</sup>



**Figura 7:** Área de trazado donde se encontraron diferencias volumétricas entre un grupo de 17 sujetos sanos masculinos (promedio de edad: 32.2, d.e.  $\pm 7.9$  años) y un grupo de 17 sujetos masculinos con TDAH (promedio de edad: 31.4, d.e.  $\pm 4.4$  años). Se observó una reducción del volumen de la región fronto-orbital izquierda en los sujetos con TDAH en comparación con los controles sanos ( $14.04$ , d.e.  $\pm 111$   $\text{cm}^3$  vs.  $12.39$ , d.e.  $\pm 1.65$   $\text{cm}^3$ ,  $t=2.15$ ,  $gl=23$ ,  $p=0.04$ ). No se hallaron diferencias entre grupos en la región orbitofrontal derecha ni en el volumen cerebral total. Tomado de Hesslinger B. y cols. <sup>37</sup>



**Figura 8:** a) Mapas estadísticos que reflejan las diferencias de volumen de la corteza cerebral entre un grupo de 18 adultos sanos (promedio de edad: 34.8,  $\pm$  2.5 años) y un grupo de 24 adultos con TDAH (promedio de edad: 38.0,  $\pm$  2.2 años). La reducción del volumen de la corteza dorsolateral prefrontal izquierda y del cíngulo anterior derecho en los adultos con TDAH, aparece en azul oscuro y los valores de “p” para cada región anatómica fueron de 0.046 y 0.029 respectivamente. En azul claro se muestran el resto de las regiones frontales derechas e izquierdas en donde los adultos con TDAH mostraron un menor volumen que en los sujetos sanos pero los valores de “p” oscilaron entre 0.025 y 0.015. En b) se muestra la reconstrucción tridimensional del cíngulo anterior derecho a partir del promedio de 18 sujetos sanos y 24 con TDAH. Las áreas de color púrpura transparente indican el promedio del volumen del cíngulo anterior de los adultos sanos, mientras que las regiones de color rosa indican el promedio de los adultos con TDAH. Nótese que en la sección anterior del cíngulo es donde las diferencias de volumen entre ambos grupos son más evidentes. Adaptado de Seidman y cols.<sup>38</sup>



**Figura 9:** Representación en tres dimensiones (vistas axial y sagital) de las diferencias significativas de volumen entre pacientes adultos con TDAH (promedio de edad: 36.9,  $\pm$ 11.1 años) e individuos sanos (media de edad 34.6,  $\pm$ 9.6 años). Las áreas que tuvieron un menor volumen en los sujetos con TDAH se localizaron en el giro frontal superior izquierdo (LF1, región café), el cíngulo anterior derecho (RCGA, región magenta) y la corteza cerebelosa derecha (región verde). Tomado de Biederman y cols.<sup>39</sup>

Dado que los datos aportados por los estudios longitudinales realizados en niños y adolescentes, y por los estudios transversales realizados en adultos con TDAH <sup>36, 37, 38, 39</sup>, son inconsistentes, no es posible determinar si el TDAH es producto de un retraso o de una desviación en el desarrollo cerebral, por lo que es necesaria la realización de estudios orientados a intentar resolver esta controversia.

## 6. PARTICIPACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL TDAH.

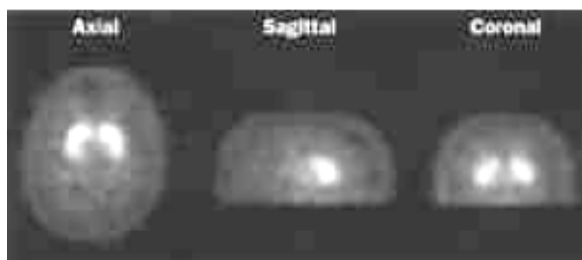
La sospecha de que el sistema de neurotransmisión dopaminérgico está involucrado en la fisiopatología del TDAH se desprende de diversas evidencias. Además de la respuesta benéfica de los estimulantes en los pacientes con TDAH<sup>2</sup>, los estudios realizados en modelos animales en los cuales se ha causado una alteración del sistema dopaminérgico <sup>40</sup>, han demostrado que la ablación química de las fibras dopaminérgicas con 6-Hidroxidopamina, causan hiperactividad en ratas recién nacidas. De manera similar se ha observado que la depleción química de norepinefrina (NE) durante el periodo neonatal en ratas, produce alteraciones en la atención<sup>41</sup>.

Dougerthy y cols.<sup>42</sup>, en 1999 con el uso de SPECT (Single Photon Emission Tomography, por sus siglas en inglés) y el ligando <sup>123</sup>altropano, evaluaron la densidad del DAT en seis adultos con TDAH y encontraron un 70% de incremento en la densidad de este transportador en el estriado con respecto a los controles (Figura 10). De manera similar Krause y cols. <sup>43</sup>, en el 2000, evaluaron mediante SPECT la unión de dopamina a su transportador con el ligando Tc-99m-Tropano en 10 adultos con TDAH y encontraron un aumento en la unión del transportador al ligando. Esta unión, anormalmente alta, disminuyó tras 4 semanas de tratamiento con metilfenidato.

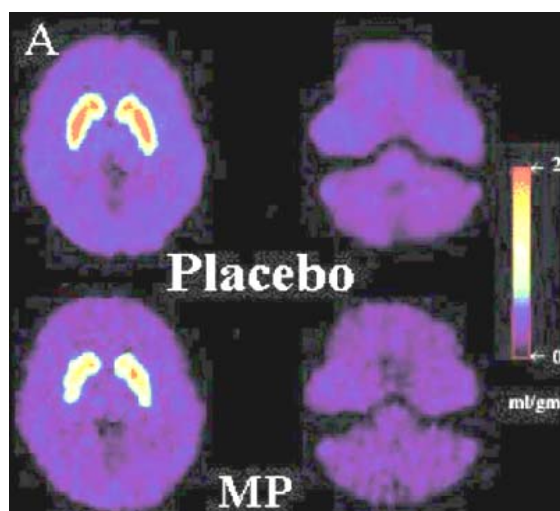
Por su parte, Ernest y cols.<sup>44</sup>, en 1998, examinaron la actividad de la enzima 3,4 dehidrofenilalanina (DOPA) descarboxilasa, que es una medida indirecta de la actividad dopaminérgica, con [<sup>18</sup>F] DOPA, utilizando PET (Positron Emission Tomography, por sus siglas en inglés). Ellos encontraron que la actividad de esta enzima estaba reducida en aproximadamente 50% en la corteza prefrontal de adultos con TDAH y por ello sugirieron que una alteración de la función dopaminérgica en esta región cerebral probablemente es responsable de los síntomas del TDAH.

El DAT es el principal mecanismo por el cual las terminales dopaminérgicas remueven la DA liberada en respuesta a un estímulo importante. Por medio de la regulación de la concentración de DA en la sinapsis, el DAT regula tanto la magnitud como la duración de la señal dopaminérgica. De esta manera, los estimulantes como el metilfenidato que bloquean al DAT, incrementan la DA en la sinapsis y en el espacio extracelular, lo que produce una amplificación en la señal producida por un estímulo ambiental <sup>42,43</sup>.

El [ $^{11}\text{C}$ ] Raclopride es un radioligando que compite con la DA por la ocupación de los receptores dopaminérgicos tipo  $\text{D}_2$ , que al ser administrado en los estudios realizados con PET permite visualizar la disponibilidad de los receptores tipo  $\text{D}_2$ . El metilfenidato produce un bloqueo del DAT lo que origina un aumento de DA en la hendidura sináptica y una mayor ocupación de los receptores tipo  $\text{D}_2$ . Esto desplaza al [ $^{11}\text{C}$ ] Raclopride de dichos receptores y en los estudios de PET se traduce en una disminución de la señal producida por este radioligando <sup>45</sup> (Figuras 10 y 11).



**Figura 10:** Imágenes axial, sagital y coronal de SPECT en un paciente con TDAH. Los datos fueron obtenidos 30 y 45 minutos después de la inyección de  $^{123}\text{I}$  altropano. Las zonas brillantes, localizadas en el estriado, representan un aumento de la densidad del DAT. Tomado de Dougherty D. y cols. <sup>42</sup>



**Figura 11:** Se muestran las imágenes del [ $^{11}\text{C}$ ] Raclopride en el estriado de adultos sanos después de recibir placebo o metilfenidato (MP). Se observa una disminución de la señal del radioligando en la imagen de PET de los sujetos que recibieron MP respecto a los de placebo. Tomado de Volkow N. y cols. <sup>45</sup>

Los resultados anteriores apoyan la participación de la DA en la fisiopatología del TDAH y explican el uso de los estimulantes en el tratamiento de este trastorno. El metilfenidato amplifica el incremento DA en la hendidura sináptica (en duración y en magnitud), producido por un estímulo ambiental. La DA disminuye el ritmo de disparo de fondo de las neuronas estriatales al mismo tiempo que intensifica la llegada de señales provenientes de la corteza y que establecen conexiones con las neuronas estriatales. Esto lleva a un aumento de la proporción señal/ruido (signal-to-noise ratio), lo que contribuye a que el individuo sea capaz de detectar estímulos relevantes provenientes del ambiente <sup>45</sup>.

La evidencia del papel de la NA en el TDAH se basa principalmente en el efecto terapéutico que tienen los estimulantes, los antidepresivos y la atomoxetina en el tratamiento del TDAH, dado que estas tres clases de medicamentos inhiben la recaptura de NA. La NA es responsable de mantener el estado de alerta, que constituye un pre-requisito para la atención. Dado que no existen ligandos para NA para observar al transportador de NA, la relevancia del tratamiento con estimulantes sobre el sistema de NA no ha sido estudiada con técnicas funcionales de imágenes cerebrales. Sin embargo, la NA incrementa las respuestas a estímulos relevantes y también suprime las respuestas a estímulos irrelevantes lo que incrementa la eficiencia del procesamiento de la información<sup>46</sup>.

## **7. INTERACCIÓN DE LOS SISTEMAS DOPAMINÉRGICO Y NORADRENÉRGICO.**

El locus ceruleus se proyecta al área tegmental ventral y a pesar de que existen pocas sinapsis entre neuronas noradrenérgicas (NNA) y dopaminérgicas (NDA) existen numerosos sitios de contacto en donde las NNA ejercen influencia sobre las NDA. El contacto íntimo en estos sitios de unión produce una difusión de NA hacia el interior de las NDA. Por otro lado, existen receptores  $\alpha_2$  en las terminales dopaminérgicas. Las NNA post sinápticas que reciben aferencias noradrenérgicas se proyectan hacia las NDA y las NDA corticales que reciben aferencias dopaminérgicas, influyen a las NNA. Se ha demostrado que cuando la NA o un agonista  $\alpha_1$  es depositado en la corteza prefrontal de la rata, se produce una liberación de DA. Análogamente cuando la DA o un agonista dopaminérgico  $D_1$  es aplicado en la corteza prefrontal de la rata, se produce una liberación de NA. Dado que tanto los receptores  $\alpha_1$  y  $D_1$  se encuentran exclusivamente en las neuronas post sinápticas es posible que estas neuronas “regresen” la señal al área tegmental ventral o al locus ceruleus para estimular la liberación de DA y NA. A nivel de la corteza prefrontal las catecolaminas facilitan sus acciones entre sí, lo que sugiere su participación en la cognición y en la fisiopatología del TDAH. El aspecto clave de la función de las catecolaminas puede no ser el nivel absoluto y estable de NA y DA, sino más bien la liberación de la cantidad óptima del neurotransmisor relativo a la tarea que se está ejecutando. Una liberación muy pequeña puede resultar en inatención y una consecuente falta de respuesta a los estímulos. Por otro lado, una excesiva cantidad puede resultar en una sobre estimulación, hiperactividad y desorganización de las funciones ejecutivas<sup>47</sup>.

## **8. LOS NÚCLEOS DE LA BASE Y EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO EN EL TDAH.**

Los ganglios de la base constan de tres núcleos que reciben información los cuales son: el núcleo caudado, el putamen y el núcleo sub-talámico, y dos núcleos (el globo pálido y el área 9 de la parte compacta de la sustancia negra mesencefálica) que envían aferencias a diversas regiones cerebrales. El núcleo caudado y el putamen reciben inervación glutaminérgica excitatoria procedente prácticamente de todas las regiones de la corteza cerebral y al núcleo subtalámico llega inervación de la corteza frontal motora. Estas aferencias excitatorias activan un circuito que está formado por la corteza motora, el tálamo, los núcleos de la base, el núcleo subtalámico y la sustancia negra. Las eferencias que inhiben o desinhiben al mesencéfalo y a los núcleos talámicos motores dependen de la actividad de este circuito.

De esta manera, dicho circuito sirve como nexo a través del cual las señales procedentes de las regiones corticales prefrontales, premotoras y motoras, inhiben programas motores que compiten entre sí y desinhiben aquellos programas motores que están listos para ser ejecutados<sup>48</sup>.

La eficiencia del funcionamiento de los núcleos basales depende de la inervación dopaminérgica procedente del mesencéfalo. Las neuronas dopaminérgicas del grupo celular A9 de la sustancia negra inervan profusamente al caudado y al putamen; esta inervación modula la excitación dopaminérgica procedente de la corteza en las neuronas estriatales por medio de mecanismos tales como la inhibición del receptor D<sub>2</sub> facilitador de la liberación de glutamato y la facilitación del receptor a glutamato N-D-metil aspartato (NMDA) vía el receptor D<sub>1</sub>. El resultado neto de la inhibición dopaminérgica es disminuir las señales débiles y la actividad de fondo (“ruido”) y favorecer las señales glutaminérgicas intensas incrementando la proporción señal-ruido lo que produce una conducta motora ordenada, oportuna y eficiente<sup>49</sup>. Adicionalmente, las vías dopaminérgicas son muy sensibles a los agentes agresores durante el desarrollo cerebral en la infancia (Ej. anoxia) y las alteraciones producidas por tales eventos producen cambios a largo plazo en la actividad dopaminérgica. En conclusión, los núcleos basales y las vías dopaminérgicas juegan un papel central en la fisiopatología del TDAH<sup>50</sup>.

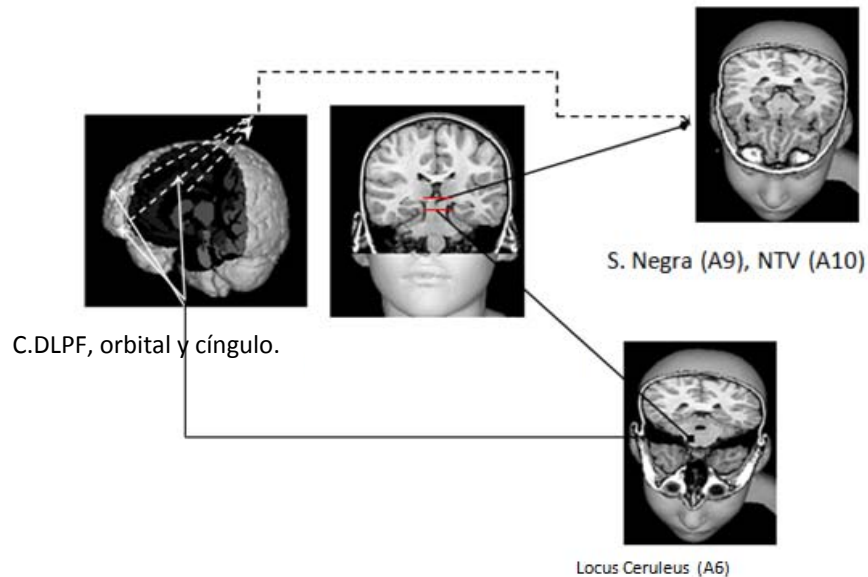
## **9. EL SISTEMA ACTIVADOR RETICULAR ASCENDENTE Y LA NORADRENALINA EN EL TDAH.**

Algunos investigadores han propuesto que la respuesta lenta y variable que muestran los sujetos con TDAH en las pruebas de atención sostenida y de control inhibitorio reflejan una alteración en el alertamiento, en la activación (disposición a responder a un estímulo) o en ambos<sup>51, 52</sup>.

Más de medio siglo de investigación ha establecido la importancia del locus ceruleus para el alertamiento y la activación, mediante la actividad tónica y fásica de sus neuronas. La noradrenalina modula la excitabilidad, la llegada de información, la recepción y la dinámica temporal de las neuronas corticales, talámicas, hipocámpicas y cerebelosas por medio de mecanismos que incluyen al receptor alfa 1, el cual regula la liberación de glutamato<sup>53</sup>.

La NA favorece el procesamiento y la respuesta hacia los estímulos sensoriales mejorando la atención a través de la actividad del lóbulo frontal. De manera recíproca, la corteza frontal ejerce un papel modulador de la actividad del locus ceruleus. Este circuito es susceptible a sufrir daños durante las fases tempranas de la vida. Por estas razones la fisiopatología del TDAH muy probablemente está relacionada con un funcionamiento deficiente de este circuito<sup>54</sup>.





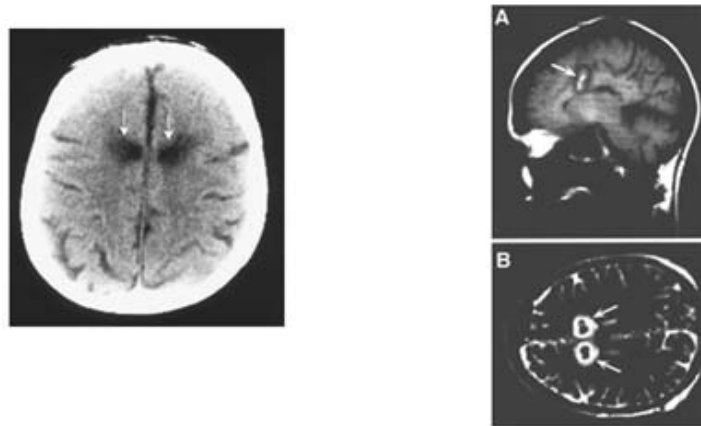
**Figura 12:** Circuito cerebral involucrado en el control del alerta y en el control cognitivo. Las líneas continuas representan las aferencias del locus ceruleus hacia la corteza prefrontal dorsolateral (DLPF), corteza orbitaria y cíngulo anterior. Las líneas discontinuas indican las aferencias que van de la corteza frontal hacia el núcleo tegmental ventral (NTV) y área 10 (10) del tallo cerebral y a la sustancia negra (A9). Adaptado de Halperin J. & Schulz K.<sup>55</sup>. Imagen cerebral procesada y reconstruida por Almeida L. a partir de un estudio de IRM de una niña con TDAH de 7 años de edad.

## 10. ALTERACIONES ANATÓMICAS CEREBRALES EN EL TDAH.

Satterfield y Dawson en 1971<sup>56</sup> propusieron que los síntomas del TDAH eran causados por una alteración en los circuitos fronto-límbicos. Ellos sugirieron que la causa probable del TDAH era un control cortical inhibitorio débil sobre estructuras límbicas. Tales afirmaciones se derivaron de las similitudes clínicas observadas entre adultos con lesiones del lóbulo frontal y niños con TDAH.

A pesar de esto, no ha quedado claro si las alteraciones en la función de la corteza frontal observada en los pacientes con TDAH son debidas a alteraciones que tienen su asiento en la misma corteza frontal o en otras regiones cerebrales con las que ésta tiene conexiones. Por ello el término “fronto-estriatal” ha sido utilizado por algunos autores para describir las alteraciones anatómicas y neuropsicológicas del TDAH. No obstante, esta descripción parece ser insuficiente dado que existen evidencias de que diversas redes neuronales cerebrales están involucradas en la fisiología normal de la atención y se encuentran deterioradas en los individuos con TDAH. Por ejemplo, la corteza del cíngulo anterior desempeña un papel en los aspectos motivacionales de la atención, así como en la selección e inhibición de la respuesta conductual y la corteza parietal derecha se activa durante las pruebas de atención sostenida.

El lóbulo parietal inferior derecho da cuenta de la representación extra- corporal del espacio, la cual ejerce un papel importante en la selección y focalización de un estímulo<sup>47</sup>. El sistema activador reticular ascendente y el núcleo reticular talámico regulan el tono atencional y filtran la interferencia sensorial respectivamente. Finalmente, la memoria de trabajo, la cual está claramente deteriorada en los pacientes con TDAH, tiene su substrato anatómico en el hipocampo anterior, tálamo anterior y dorsolateral, cíngulo anterior, corteza parietal y corteza prefrontal dorsolateral<sup>47</sup>. En sujetos sometidos a cingulotomía, se han observado manifestaciones clínicas semejantes a las observadas a los sujetos con TDAH tales como falta de atención y otros problemas cognitivos tales como alteraciones de la memoria<sup>57, 58</sup> (Figura 13).



**Figura 13:** En el panel izquierdo se muestra una imagen de tomografía axial computarizada (TAC) en donde se realizó una cingulotomía bilateral (flechas blancas). Los autores reportan que el deterioro cognitivo secundario a esta lesión es similar en algunos aspectos a encontradas en sujetos con TDAH. Tomado de Ochsner K. y cols.<sup>57</sup>. En el panel derecho (A y B) aparecen las imágenes de resonancia magnética en un sujeto en la cual se realizó una cingulotomía bilateral (flechas blancas). Los autores también reportaron la presencia de alteraciones cognitivas similares a las encontradas en sujetos con TDAH. Tomado de Cohen R. y cols.<sup>58</sup>

Los estudios realizados por Posner y Fan<sup>59</sup>, utilizando resonancia magnética funcional, ofrecen una perspectiva de las redes neuronales que subyacen a la atención en individuos normales. Estos autores, por medio de la utilización de la prueba denominada “The attention network test” (ANT por sus siglas en inglés), la cual explora la eficiencia del alertamiento y de la orientación hacia un estímulo, así como del control ejecutivo de la atención en una persona. Estos autores fueron capaces de diferenciar al menos tres componentes de la atención denominados: alertamiento, orientación y control ejecutivo, así como las estructuras cerebrales subyacentes y las conexiones que se establecen entre ellas. A dichas conexiones se les han denominado “redes de la atención”, las cuales se muestran en las figuras 14 y 15.

El alertamiento se refiere a la capacidad de incrementar el estado de vigilia ante la presencia de un estímulo. Existe un alertamiento tónico o intrínseco (estado de despierto), mientras que también existe el alertamiento fásico que hace referencia a la capacidad de incrementar la disposición de responder a un estímulo.

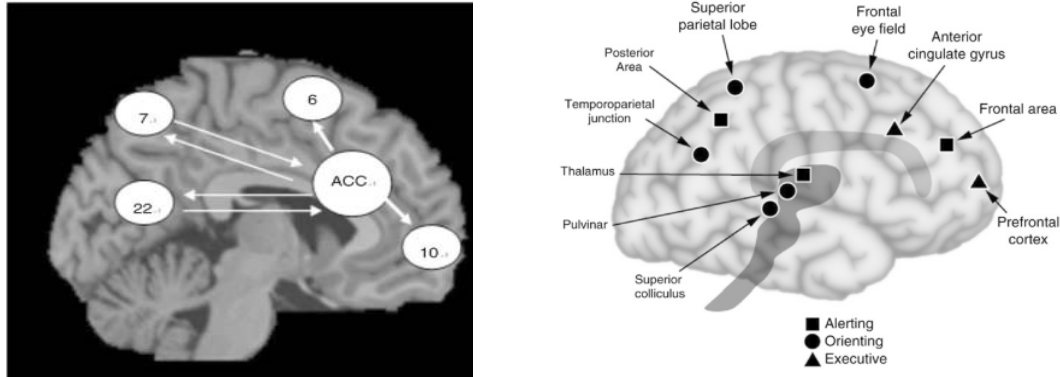
El alertamiento es crítico para el desempeño óptimo de tareas que involucran funciones cognitivas complejas o de alta jerarquía. La función de alertamiento tiene sus bases en el sistema reticular activador ascendente, el tálamo posterior y en las regiones corticales parietales. Está mediado por el sistema de NA que se origina en el locus ceruleus. La función de orientación involucra la selección de información específica de entre una gran cantidad de estímulos sensoriales que ingresan simultáneamente al sistema nervioso central. La orientación involucra un cambio de atención dentro de una misma modalidad sensorial o entre diferentes modalidades sensoriales.

Este cambio de atención puede ser lento o rápido y comprende tres operaciones elementales: desacoplamiento del foco de atención actual, movimiento hacia un nuevo objetivo o modalidad sensorial y acoplamiento a un nuevo objetivo o modalidad sensorial. El sistema de orientación para la modalidad sensorial visual, se localizan en áreas corticales tales como el lóbulo parietal superior e inferior, la unión parieto-temporal, el campo frontal de los ojos, en los núcleos talámicos reticular y pulvinar, así como los colículos superiores. Los sistemas colinérgicos que surgen desde el cerebro anterior basal juegan un papel importante en la modulación de la orientación<sup>59,60</sup>.

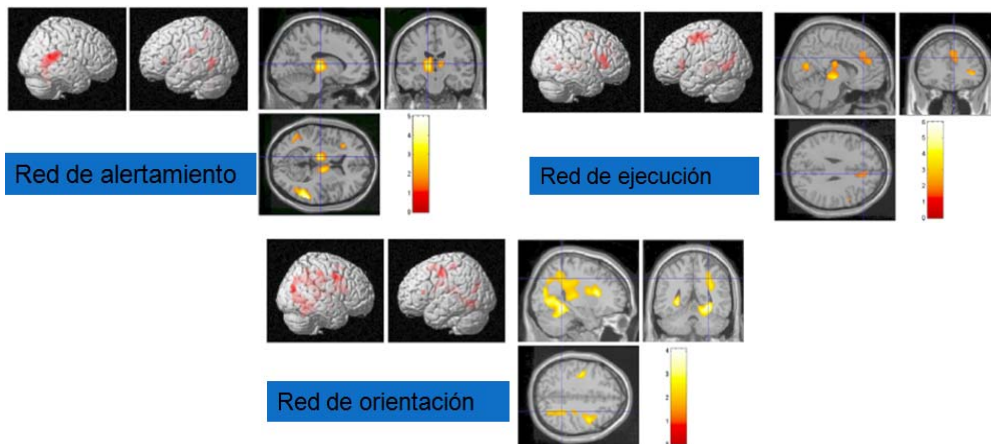
El control ejecutivo de la atención involucra operaciones mentales más complejas dado que se tienen que detectar y resolver conflictos entre procesos que ocurren en diferentes áreas cerebrales. El control ejecutivo es necesario en situaciones que involucran la planeación o la decisión, la detección de errores, la ejecución de respuestas nuevas en el proceso de aprendizaje, el juicio de condiciones peligrosas o difíciles. El control de la función ejecutiva de la atención ha sido asociado al funcionamiento de la corteza del cíngulo anterior y a la corteza prefrontal lateral las cuales reciben inervación dopaminérgica que se originan en la región tegmental ventral del mesencéfalo<sup>59,60</sup>.

Aunque en un principio se pensó que estos tres sistemas o redes neuronales de la atención eran independientes, posteriormente se demostró que existe una superposición entre las estructuras que conforman cada una de las redes de la atención. Estas redes deben interactuar entre sí en el desempeño de la atención. La interacción funcional entre estas tres redes o circuitos debe de ser armónica para el desempeño de una correcta atención. Por ejemplo, en los estudios iniciales realizados por el grupo de Fan y Posner<sup>59,60</sup>, en los cuales se utilizó la prueba ATN (attention test network, por sus siglas en inglés), se demostró una interacción entre los circuitos de alerta y los circuitos de orientación los cuales a su vez condicionaban la eficiencia de la función ejecutiva de la atención. Además, se encontró una correlación entre los puntajes que miden la eficiencia de la función de alertamiento y los puntajes del control ejecutivo de la atención.

Por otro lado, se ha observado que el alertamiento incrementa la orientación y modula el control ejecutivo. Finalmente, también se ha encontrado que la corteza del cíngulo anterior participa tanto en el alertamiento como en el control ejecutivo de la atención<sup>59,60</sup>.



**Figura 14:** Elementos discretos y regiones integrantes de las redes de la atención. En la figura del lado izquierdo se ilustran las conexiones del cíngulo anterior (ACC) con las áreas de Brodmann 7, 22,6 y 10. En la ilustración del lado derecho se pueden observar las estructuras que participan tanto en cada una de las redes de la atención así como en los diversos aspectos de la atención que son medidos por la prueba ANT. Las estructuras implicadas en el alertamiento son: el sistema reticular activador ascendente, tálamo posterior y región parietal. Las áreas implicadas en la orientación hacia un estímulo son: los colículos superiores, el pulvinar talámico, la unión parieto-temporal y la región frontal anterior. Por último, los aspectos ejecutivos de la atención están asentados predominantemente en regiones tales como el cíngulo anterior. Tomado de Posner M. y cols.<sup>61</sup>



**Figura 15:** Se ilustran las estructuras que participan en las redes de la atención a través de imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf) así como la función cognitiva de cada red. Tomado de Fan J. y cols.<sup>59</sup>

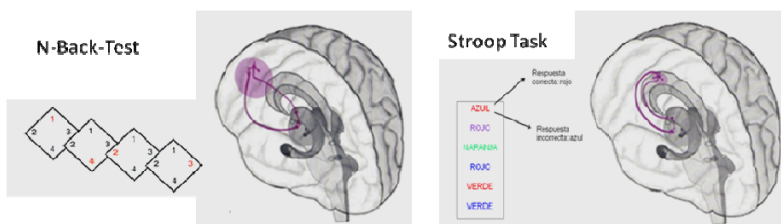
## 11. REDES DE LA ATENCIÓN IMPLICADAS EN EL TDAH.

El mismo grupo de Fan y Posner<sup>62</sup>, publicaron un estudio en el cual se estudió el desarrollo normal de las redes de la atención. Utilizando una versión para niños de la prueba ANT. Se midió el tiempo de reacción (TR) a los estímulos de la prueba y la precisión de las respuestas ante los estímulos como medida del alertamiento y de la orientación.

Estas dos funciones de la atención mostraron una mejoría a medida que la edad avanza. Por otro lado, la función ejecutiva de la atención mostró un cambio importante entre los 6 y los 7 años de edad. En un segundo experimento, se comparó el desempeño en la prueba ATN entre adultos y niños. A cada uno se le aplicó la versión correspondiente de la prueba ATN. En la sección de la prueba que mide el alertamiento, los adultos mostraron un menor TR que los niños, la diferencia fue 170 milisegundos en promedio.

Sin embargo, el porcentaje de errores fue similar entre niños y adultos. No se observaron diferencias entre adultos y niños en las partes de la prueba ATN que miden orientación y función ejecutiva. Estos resultados sugieren que la atención tiene un periodo crítico de desarrollo el cual inicia en la infancia temprana y termina alrededor de los 10 años de edad y que permanece estable hasta la adultez<sup>62</sup>.

Por otro lado algunas pruebas neuropsicológicas asociadas a las técnicas funcionales de imágenes cerebrales han suministrado información acerca de las alteraciones presentes en las redes de la atención en sujetos con TDAH. Estas han sido resumidas por Sthal<sup>26</sup>, a través de la vinculación de determinados circuitos neuronales y la sintomatología del TDAH (Figura 16).



**Criterios del DSM IV para TDAH:**  
 -Disminución de la atención sostenida.  
 -Incapacidad para seguir instrucciones.  
 -Incapacidad para completar tareas.  
 -Desorganización.  
 -Evitación de tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.

El circuito que involucra a la corteza dorsolateral prefrontal la cual regula la atención sostenida y la solución de problemas. Estas funciones pueden ser estudiadas por medio de la prueba N-Back-Test.

**Criterios del DSM IV para TDAH:**  
 -Pobre atención a los detalles  
 -Comisión de errores por descuido.  
 -Pierde objetos.  
 -Parece que no escucha.  
 -Destrucción.  
 -Olvidos frecuentes.

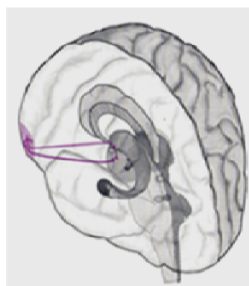
El circuito que involucra al cíngulo anterior el cual regula la atención selectiva y las funciones ejecutivas. El funcionamiento de este circuito puede ser medido a través de la prueba Stroop Task.

**Figura 16:** En esta figura se muestran los circuitos neuronales involucrados con la fisiopatología del TDAH. Se han diseñado experimentos en donde algunas pruebas neuropsicológicas (por ejemplo: Back-Test y Stroop Task) se han aplicado en conjunto con imágenes funcionales cerebrales para medir la actividad de estos circuitos. En esta figura se muestran los criterios del DSM-IV que están relacionados con un funcionamiento deficiente de estos circuitos. Adaptado de Sthal<sup>26</sup> y Arcienegas & Beresford<sup>63</sup>.



**Criterios del DSM IV para TDAH:**  
 -Inquietud.  
 -Abandona su asiento cuando es inapropiado.  
 -Incapacidad para completar tareas.  
 -Se mueve y habla en exceso.  
 -Dificultad para jugar tranquilamente.

El circuito que involucra a la corteza motora regula la conducta motora.

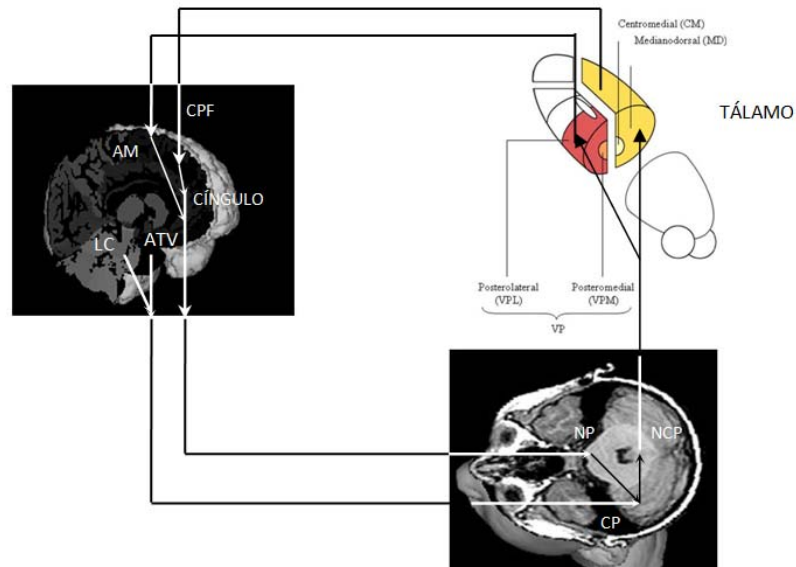


**Criterios del DSM IV para TDAH:**  
 -Incapacidad para esperar su turno.  
 -Interrumpe a otros.  
 -Se precipita al responder preguntas.

El circuito que involucra a la corteza orbital regula la impulsividad.

## 12. PAPEL DEL CEREBELO EN EL TDAH.

El cerebelo está compuesto por dos hemisferios y el vermis. Se divide en tres lóbulos y 10 lobulillos discretos. Dentro del cerebelo se encuentran 4 núcleos de salida que están conectados con virtualmente todo el neuroeje<sup>64</sup>. Como se muestra en la figura 22 las proyecciones que provienen de la corteza cerebral hacen sinapsis con los núcleos pontinos de relevo, y de ahí progresan por medio del pedúnculo cerebelar medio para hacer sinapsis con las células de Purkinje. Las células de Purkinje regulan la actividad de los núcleos de salida del cerebelo (núcleos cerebelosos profundos), los cuales a su vez se proyectan hacia el tálamo de donde parten proyecciones hacia la corteza frontal<sup>65</sup>. De esta manera el cerebelo la corteza prefrontal, el cíngulo y la corteza motora, están funcionalmente conectados. Además el locus ceruleus y el área tegmental ventral (ATV) envían proyecciones profusas noradrenérgicas y dopaminérgicas las cuales ejercen influencia sobre la actividad de las células de Purkinje<sup>66,67</sup>. Además de coordinar los movimientos, el cerebelo interviene en diversos procesos cognitivos que incluyen a la atención<sup>68</sup>, el procesamiento temporal de la información y la anticipación de los eventos<sup>69</sup>. Todos estos procesos cognitivos están alterados en sujetos con TDAH<sup>70</sup>.



**Figura 22:** Representación de las conexiones cerebelosas con el lóbulo frontal y con diversos núcleos del tálamo (Núcleo posterior medial (VPM), posterior lateral (VPL), centro medial (CM) y mediano-dorsal). Desde el cíngulo, el área motora (AM) y la corteza prefrontal (CPF) se establecen proyecciones que terminan en los núcleos pontinos (NP) y con las células de Purkinje (CP), las cuales a su vez establecen sinapsis con los núcleos cerebelosos profundos (NCP) que se proyectan a los núcleos talámicos. Desde estos núcleos talámicos se proyectan conexiones con el AM, la CPF y el cíngulo. El locus ceruleus (LC) y el área tegmental ventral (ATV) envían fibras catecolaminérgicas a las células de Purkinje. Adaptado de Halperin & Schulz.<sup>55</sup>

El cerebelo desempeña diferentes funciones cognitivas y motoras. En un estudio publicado por Stoodley C. y cols.<sup>71</sup>, se analizaron 281 estudios publicados desde el año de 1998 hasta el año del 2008, en los que se estudiaron las funciones cerebelosas en adultos de 19 a 44 años de edad, a través de IRMF o de PET. Los autores dividieron las funciones cerebelosas en 6 dominios: 1) funciones motoras; 2) funciones relacionadas con el lenguaje; 3) funciones somato-sensoriales; 3) memoria de trabajo; 4) funciones ejecutivas; y 5) procesamiento espacial y 6) procesamiento emocional.

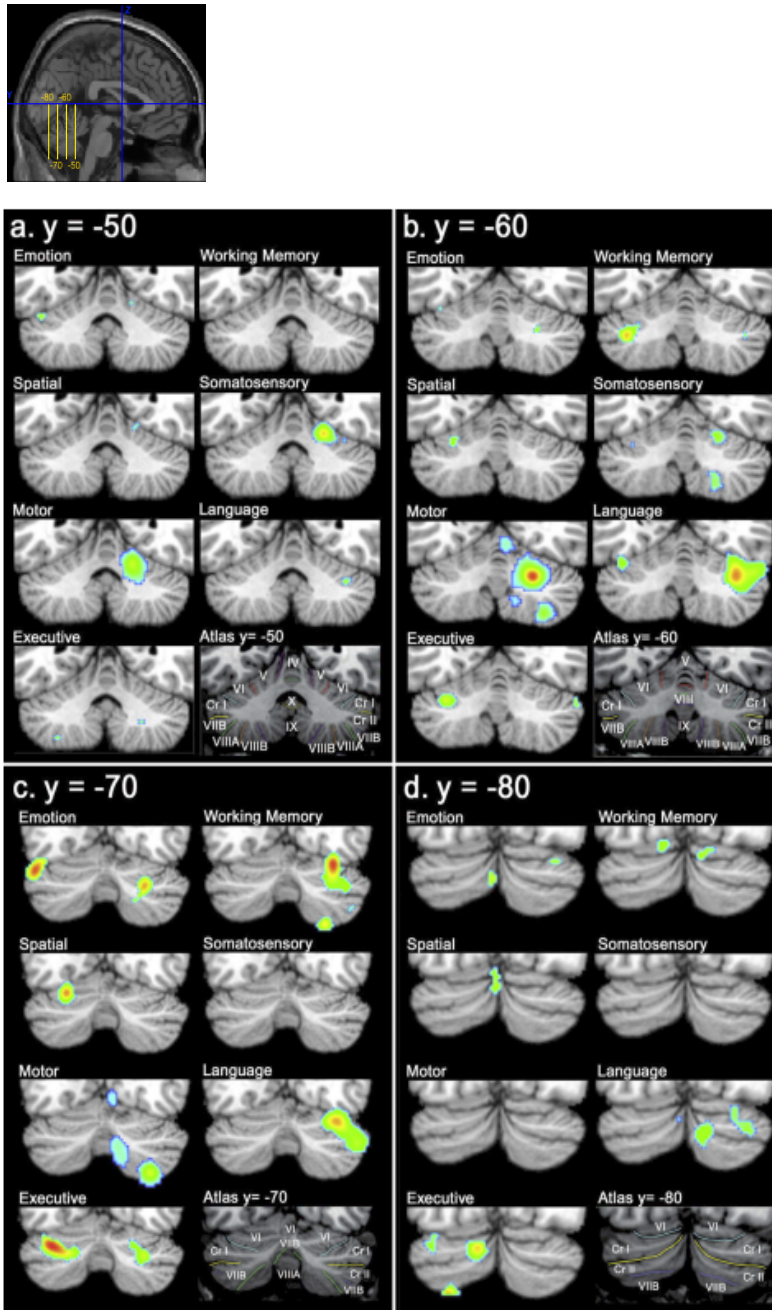
En la figura 23 se pueden observar cortes coronales del cerebelo en distintos puntos sobre el eje ántero-posterior "eje Y" del sistema del instituto neurológico de Montreal (MNI por sus siglas en inglés):  $y=-50$ ,  $y=-60$ ,  $y=-70$ ,  $y=-80$ . El corte  $y=-50$  es más anterior que  $y=-80$ . Aquí se puede observar la localización anatómica de las funciones cerebelosas de cada uno de los 6 dominios. Las áreas cerebelosas implicadas en el desempeño de tareas sensorio motoras se localizan en el lóbulo V y en regiones adyacentes del lóbulo VI y VII y están lateralizadas hacia el hemisferio cerebeloso derecho.

El lenguaje presentó una localización en el lóbulo VI, Crus I/Crus II y en el lóbulo de la línea media VII del lado derecho. También existe una segunda área de activación en el lóbulo VI del hemisferio cerebeloso izquierdo. Para el desempeño de las tareas de la memoria de trabajo verbal la principal activación cerebelosa se localizó en la unión del lóbulo VI/Crus I del hemisferio derecho con la región en el hemisferio izquierdo VI/Crus I.

También se encontró una activación en ambos hemisferios cerebelosos en el lóbulo VI. Finalmente, se observó un área de activación en el lóbulo VIIIA del hemisferio cerebeloso derecho. El procesamiento espacial presentó una mayor activación en el lóbulo VI izquierdo. En las tareas de procesamiento emocional, se activaron zonas que se extienden desde las regiones de la línea media hasta el hemisferio izquierdo en el lóbulo anterior VII.

Adicionalmente, se encontró activación cerebelosa en el lóbulo VI y Crus I del lado derecho; así mismo, apareció una activación en el lóbulo VI derecho. Las pruebas de desempeño ejecutivo activaron las áreas Crus I bilateralmente, y los lóbulos VI y VIIB izquierdos. Se puede observar como el cerebelo está involucrado en funciones cognitivas que típicamente se encuentran alteradas en sujetos con TDAH.





**Figura 23:** Se muestra la activación de las áreas del cerebelo según las pruebas aplicadas durante la IRMF. El hemisferio cerebeloso izquierdo se muestra en el lado izquierdo y el derecho en el lado derecho. En la parte superior se muestra aparece una vista sagital en donde se muestran los planos del eje Y: -50,-60,-70,-80.Ver el texto para más explicación. Tomado de: Stoodley C. y cols.<sup>71</sup>



Las diferentes funciones descritas enfatizan la importancia que pueden tener las alteraciones del cerebelo en el TDAH. Diversos estudios<sup>72,73</sup> han demostrado que existe una diferencia de volumen cerebeloso que es menor en sujetos con TDAH en comparación con sujetos sanos. Por otro lado, sujetos con TDAH cuya severidad y evolución del desorden es más severa, muestran una disminución del volumen de los lóbulos cerebelosos postero-inferiores derecho e izquierdo<sup>73</sup>.

De esta forma queda evidenciado que el cerebelo juega un papel importante en la fisiopatología del TDAH. Por ello, la teoría de Satterfield y Dawson<sup>56</sup> debe incluir a otras estructuras esenciales en el control de la atención, ya que probablemente, una disfunción en el “circuito fronto-estriatal-límbico-cerebeloso”, aunada a una alteración de circuitos que incluyen a los lóbulos parietales y temporales superiores, constituya un enfoque más completo de las estructuras que juegan un papel importante en la fisiología del TDAH.

### **13. ESTUDIOS MORFOLÓGICOS REALIZADOS EN SUJETOS CON TDAH.**

Los primeros estudios realizados con técnicas estructurales de imágenes cerebrales en sujetos con TDAH, a finales de la década de los setenta y durante los ochenta, utilizaron la tomografía axial computarizada (TAC). A pesar de los problemas metodológicos inherentes a esta técnica, los hallazgos de estos estudios van desde la normalidad hasta atrofia frontal y cerebelosa en pacientes con TDAH<sup>74</sup>.

Desde 1990, empezaron a publicarse estudios realizados en muestras de pacientes con TDAH en los cuales se utilizó la técnica de IRM, la cual es una técnica que se utiliza principalmente en el ámbito médico y que produce imágenes de alta calidad del interior del cuerpo humano. La IRM está basada en la técnica de espectroscopia que es el uso de la absorción, emisión o dispersión de la radiación electromagnética por la materia para estudiar cualitativa o cuantitativamente, la materia o los procesos físicos. La IRM se basa en la absorción y la emisión de energía que se encuentra dentro del rango de radio frecuencia del espectro de la radiación electromagnética<sup>75</sup>.

El cuerpo humano está formado principalmente por agua y grasa las cuales están formadas a su vez por átomos de hidrógeno. El átomo de hidrógeno está formado por electrones y por un núcleo que contiene un solo protón. Los protones poseen una propiedad física denominada “spín”, la cual puede ser entendida como un pequeño campo magnético similar al de un imán. Gracias a esta propiedad, cuando los protones son colocados en un campo magnético, éstos absorben energía a una frecuencia determinada, la cual se conoce como frecuencia resonante, de ahí el término resonancia que da nombre de la técnica de RM<sup>75</sup>.

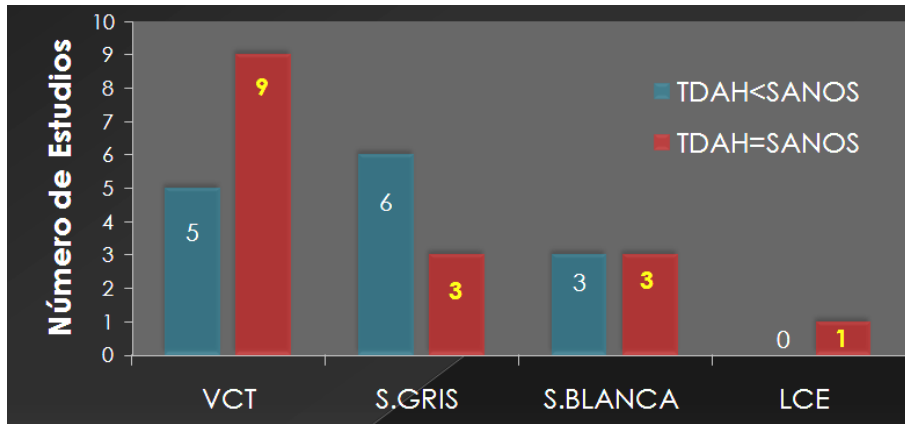
Dada la resolución, la seguridad y la precisión para identificar estructuras anatómicas en el cerebro, la IRM ha sido utilizada para investigar los sustratos anatómicos de diversas enfermedades psiquiátricas, entre ellas el TDAH. Como se mencionó anteriormente, desde el año de 1990 hasta el presente, se han publicado diversos estudios que han utilizado esta técnica en sujetos con TDAH (**Tabla 1**). Los estudios realizados hasta la fecha han incluido principalmente niños y adolescentes en su mayoría del sexo masculino.

En la tabla 1 así como en las figuras 24 a 29, se muestra un resumen de los resultados y técnicas utilizadas en estos estudios, además de la edad, el porcentaje de género masculino, la comorbilidad, el uso de medicamentos estimulantes, el puntaje del coeficiente intelectual (CI), los subtipos de TDAH incluidos en cada estudio y sistema diagnóstico par cada una de las muestras.

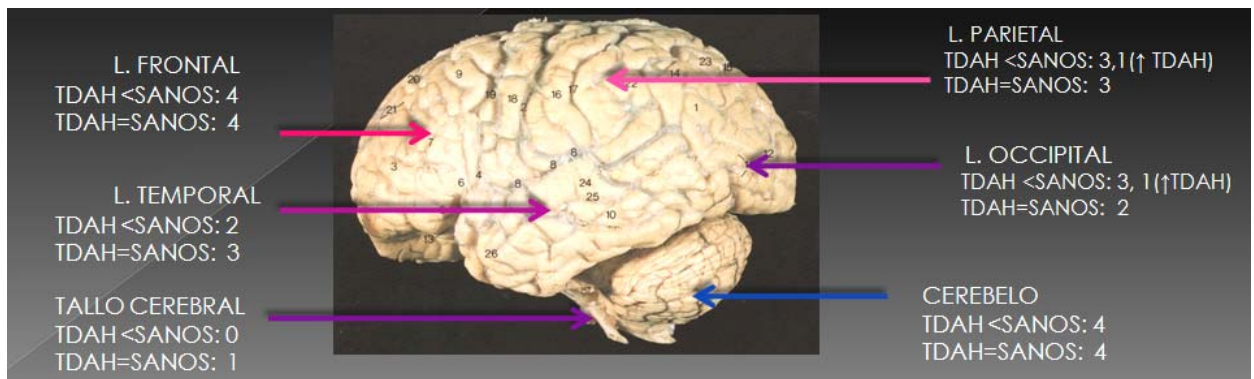
**TABLA 1. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS POR MEDIO DE IRM EN LOS QUE SE HAN COMPARADO LOS VOLÚMENES DE DIVERSAS ESTRUCTURAS ENCEFÁLICAS ENTRE SUJETOS CON TDAH Y SUJETOS SANOS.**

AUTOR Y AÑO	TDAH								CONTROLES		
	N	Edad	%m	Sistema	Sub-tipo	Comorbilidad	Med.	Min. CI	N	Edad	%m
Aylward, 1996 (76)	10	11.3	100	DSM III-R	Com.	NR	NR	≥80	139	10.7	100
Barquín, 1998 (77)	46	11.7	100	DSM III-R	Com.	NO	NR	80	47	11.8	100
Baumgardner, 1996 (78)	13	11.3	100	DSM III-R	Com.	NR	NR	≥71	27	10.8	78
Biderman, 2008 (39)	23	36	50	DSM-IV	NR	SI	SI	75	26	34	57
Bussing, 2002 (79)	5	10.8	75	DSM-IV	Com.	SI	SI	NR	19	9.8	74
Carmona, 2005 (80)	25	10	84	DSM-IV-TR	Inat, H/I, Com.	SI	SI	80	25	10	84
Castellanos, 1996 (81)	57	11.7	100	DSM III-R	Com.	SI	SI	80	55	12	100
Castellanos, 2001 (82)	50	9.7	100%F	DSM-IV	Com.	SI	SI	80	50	10	100%F
Castellanos, 2002 (72)	152	10	59	DSM-IV	Inat.Com.	SI	SI	80	139	10.5	60
Castellanos, 2003 (83)	9	11	89	DSM-IV/GM	NR	NO	SI	80	9	11	89
Durston, 2004 (84)	30	12.1	100	DSM-IV	NR	SI	SI	80	30	10.7	100
Filipek, 1997 (85)	15	12.4	100	DSM III-R	Com.	NO	SI	85	15	14.4	100
Giedd, 1994 (86)	18	11.9	100	DSM III-R	Com.	SI	NR	80	18	10.5	100
Hesslinger, 2002 (37)	8	3 1	100	CIF-10/DSM-IV	Com.	NO	NR	NR	17	30	100
Hill, 2003 (87)	23	9.4	74	DSM-IV	NR	SI	SI	80	24	9.4	67
Hynd, 1990 (88)	10	10.1	80	DSM III-R	Com.	SI	SI	85	10	11.8	80
Hynd, 1991 (89)	7	9.1	71	DSM III-R	Com.	SI	SI	85	10	11.8	80
Hynd, 1993 (90)	11	11.1	73	DSM III-R	Com.	SI	SI	85	11	11	55
Ivanov, 2010 (91)	46	12.6	82	DSM-IV	Com, Inat, H/I	SI	SI	110	59	8-18	60
Kates, 2002 (92)	13	9.4	100	DSM-IV	Inat, H/I, Com.	SI	NR	104	13	10	100
Luders, 2009 (93)	10	11.8	100	DSM-IV	Inat. Com.	SI/NO	SI	85	8	11.7	100
Lyoo, 1996 (94)	25	12.5	84	DSM III-R	NR	SI	SI	85	20	12.2	85
Mackie, 2007 (73)	36	10	61	DSM-IV	H/I,Com.	SI	SI	80	36	10	61
Makris, 2007 (36)	24	38	50	DSM-IV	Inat, H/I, Com.	SI	SI	80	18	34	50
Mataro, 1997 (95)	11	14.6	73	DSM III-R	NR	NR	NO	80	19	14.8	84
Mc Alolan, 2007 (96)	28	9.9	100	CIE-10	Inat, H/I, Com.	SI	SI	85	31	9.6	100
Mostofky, 1998 (97)	12	11.3	100	DSM III-R	Inat.Com.	NO	SI	87	23	11.3	100
Mostofky, 2002 (98)	12	10.1	100	DSM-IV	Inat, H/I, Com.	NO	SI	101	12	10.2	100
Overmeyer, 2001 (99)	18	10	83	DSM-IV	Com.	SI	SI	70	16	10	94
Pineda, 2002 (100)	15	9.3	47	DSM-IV	Inat./Com.	NO	SI	80	15	9.3	47
Plizka, 2006 (101)	16	12.7	NR	DSM-IV	Com.	SI	SI	85	21	13.2	NR
Qiu, 2009 (102)	47	10.4	57	NR	Com. H/I	SI	SI	80	66	10.5	53
Seidman, 2006 (38)	24	38	50	DSM-IV	Inat, H/I, Com.	SI	SI	80	18	34.8	50
Semurd, 1994 (103)	15	13	100	DSM-IV	H/I	NO	SI	SI	15	14.5	100
Shaw, 2006 (104)	163	10	42	DSM-IV	Inat, H/I, Com.	SI	SI	80	166	10	41
Shaw, 2009 (105)	43	12-13	68	NR	Com, Inat, H/I	SI	SI	NR	NC	NC	NC
Sowell, 2003 (106)	27	11	59	DSM-IV	NR	SI	NR	75	46	11	60
Tremols, 2008 (107)	39	10.8	98	DSM-IV	Inat, H/I, Com.	SI	SI	80	39	11.7	69
Wellington, 2006 (108)	24	15.7	100	DSM-IV	Inat.Com.	SI	SI	85	12	14.4	100

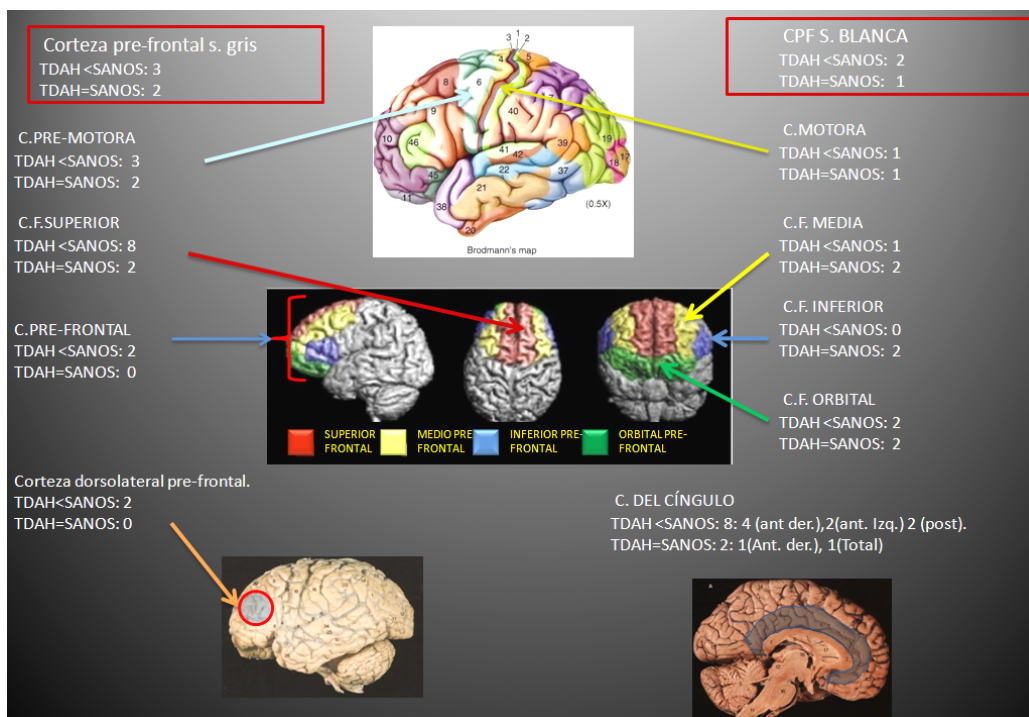
Abreviaturas y Simbología: **Edad**: años cumplidos; **n**=número de sujetos por grupo; **%m**: porcentaje de sujetos del sexo masculino; **F**: Femenino; **Sistema**: criterios diagnósticos utilizados: DSM III-R: Diagnostic & Statistical Manual of mental Disorders tercera edición revisada, Asociación Psiquiátrica Americana 1987, DSM-IV Diagnostic & Statistical Manual of mental Disorders cuarta edición, Asociación Psiquiátrica Americana 1994, DSM-IVTR, Diagnostic & Statistical Manual of mental Disorders cuarta edición, texto revisado, Asociación Psiquiátrica Americana, 2000, CIE-10: Clasificación internacional de las enfermedades mentales, décima edición, O.M.S., 1993; **Inat.**: subtipo predominantemente inatento; **H/I**: subtipo predominantemente hiperactivo/impulsivo; **Com.**: subtipo combinado; **Med.**: Uso de medicamentos estimulantes o antidepresivos anteriores o actuales; **Min. C.I**: Coeficiente intelectual mínimo aceptado en el estudio; **GM**: gemelos monocigóticos. **NR.**: No reportadas. Datos obtenidos de las referencias: 36 a 39,72 a 73,76 a 108



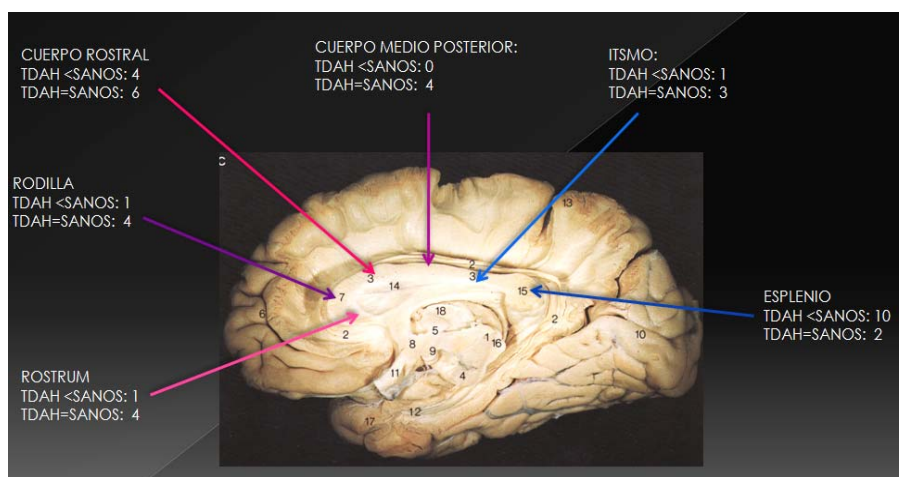
**Figura 24:** Número y resultados de estudios que han comparado los volúmenes de los principales componentes encefálicos entre sujetos sanos y con TDAH, en niños, adolescentes y adultos, por medio del uso de IRM. **TDAH** = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. **VCT**=Volumen cerebral total. **LCE**=Líquido cerebroespinal. **TDAH < SANOS**: número de estudios en donde el volumen fue menor en sujetos con TDAH que en individuos sanos. **TDAH = SANOS**: número de estudios en donde el volumen fue igual en sujetos sanos y con TDAH. Datos obtenidos de las referencias: <sup>36 a 39,72 a 73,76 a 108</sup>



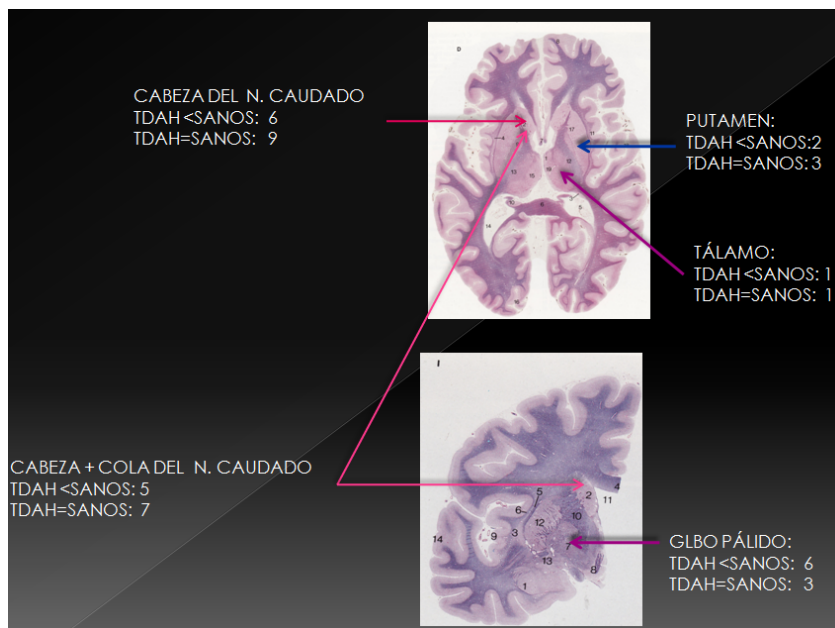
**Figura 25:** Número y resultados de estudios que han comparado los volúmenes de los lóbulos cerebrales, cerebelo y tallo cerebral, entre sujetos sanos y sujetos con TDAH en niños, adolescentes y adultos por medio del uso de IRM. **TDAH** = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. **TDAH < SANOS**: número de estudios en donde el volumen fue menor en sujetos con TDAH que en individuos sanos. **TDAH = SANOS**: número de estudios en donde el volumen fue igual en sujetos sanos y con TDAH. Datos obtenidos de las referencias: <sup>36 a 39,72 a 73,76 a 108</sup>



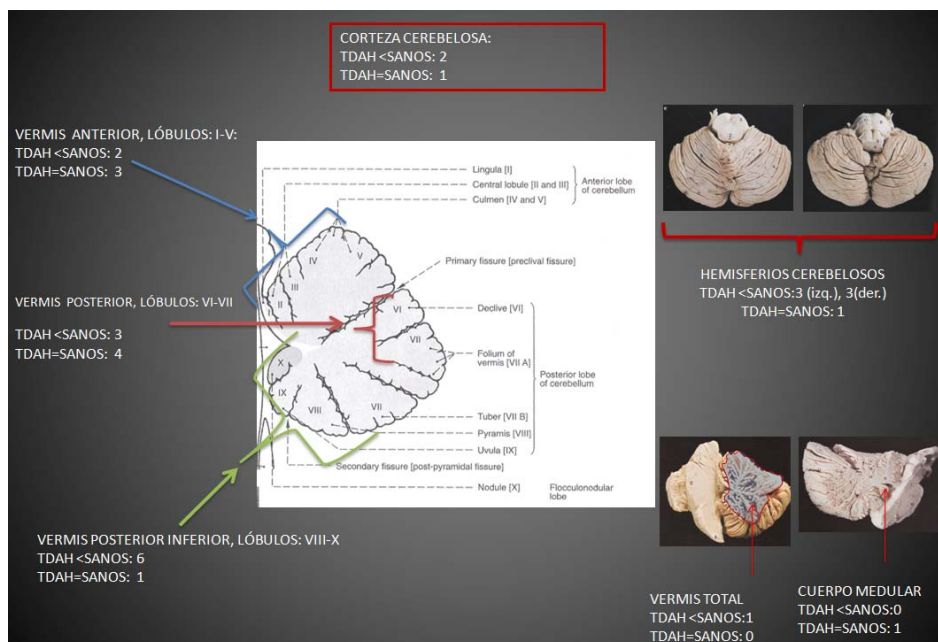
**Figura 26:** Número y resultados de estudios que han comparado los volúmenes del lóbulo frontal y el cíngulo, entre sujetos sanos y sujetos con TDAH en niños, adolescentes y adultos, por medio del uso de IRM. **TDAH** = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. **C**= Corteza cerebral. **Ant.**=anterior. **Der.**= derecha, **Izq.**= izquierda. **Post.**=posterior. **TDAH< SANOS:** número de estudios en donde el volumen fue menor en sujetos con TDAH que en individuos sanos. **TDAH= SANOS:** número de estudios en donde el volumen fue igual en sujetos sanos y con TDAH. Datos obtenidos de las referencias: <sup>36 a 39,72 a 73,76 a 108</sup>



**Figura 27:** Número y resultados de estudios que han comparado el volumen de las diversas regiones del cuerpo calloso, entre sujetos sanos y sujetos con TDAH en niños, adolescentes y adultos, por medio del uso de IRM. **TDAH** = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. **TDAH< SANOS:** número de estudios en donde el volumen fue menor en sujetos con TDAH que en individuos sanos. **TDAH= SANOS:** número de estudios en donde el volumen fue igual en sujetos sanos y con TDAH. Datos obtenidos de las referencias: <sup>36 a 39,72 a 73,76 a 108</sup>



**Figura 28:** Número y resultados de estudios que han comparado los volúmenes de los ganglios basales y el tálamo, entre sujetos sanos y sujetos con TDAH en niños, adolescentes y adultos, por medio del uso de IRM. **TDAH** = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. **TDAH < SANOS:** número de estudios en donde el volumen fue menor en sujetos con TDAH que en individuos sanos. **TDAH = SANOS:** número de estudios en donde el volumen fue igual en sujetos sanos y con TDAH. Datos obtenidos de las referencias: <sup>36 a 39,72 a 73,76 a 108</sup>

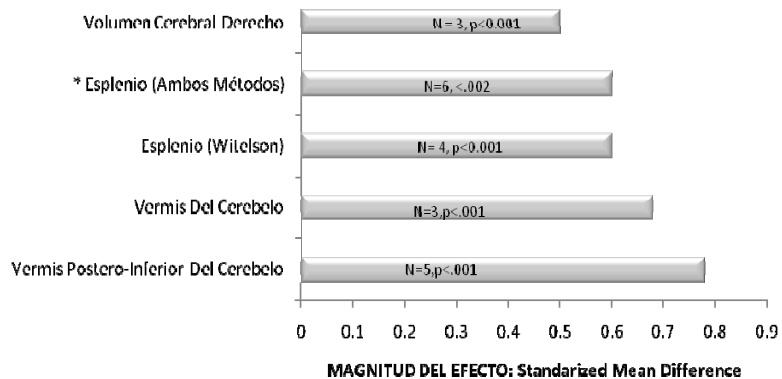


**Figura 29:** Número y resultados de estudios que han comparado los volúmenes de las distintas regiones del cerebelo, entre sujetos sanos y sujetos con TDAH, en niños, adolescentes y adultos, por medio del uso de IRM. **TDAH** = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. **TDAH < SANOS:** número de estudios en donde el volumen fue menor en sujetos con TDAH que en individuos sanos. **TDAH = SANOS:** número de estudios en donde el volumen fue igual en sujetos sanos y con TDAH. Datos obtenidos de las referencias: <sup>36 a 39,72 a 73,76 a 108</sup>

Como puede verse, los resultados son muy heterogéneos. Es frecuente observar en la literatura médica que se publiquen estudios sobre un mismo tema cuyos resultados no son consistentes entre sí, por ello es que se realizan estudios meta-analíticos, los cuales son un medio de combinar los resultados de varios estudios independientes acerca de un tema específico. El metaanálisis utiliza procedimientos estadísticos para combinar los resultados de diversos estudios<sup>109</sup>. Los propósitos de esta técnica son: 1) incrementar la potencia estadística aumentando el tamaño de la muestra; 2) intentar resolver controversias cuando los resultados de los diferentes estudios no concuerdan y 3) estimar la magnitud del efecto, que es un índice de cuanta diferencia hay entre dos grupos. Son los tamaños del efecto los que se combinan por métodos estadísticos. La magnitud del efecto es la diferencia entre las medias de dos grupos divididas entre la desviación estándar de ambos grupos y se interpreta de la siguiente manera según Cohen<sup>110</sup>: una magnitud del efecto de 0.8 o más indica que las medias de los dos grupos están separadas por 0.8 desviaciones estándar; tamaños de efecto entre 0.2 y 0.5 se consideran como pequeños y medianos respectivamente.

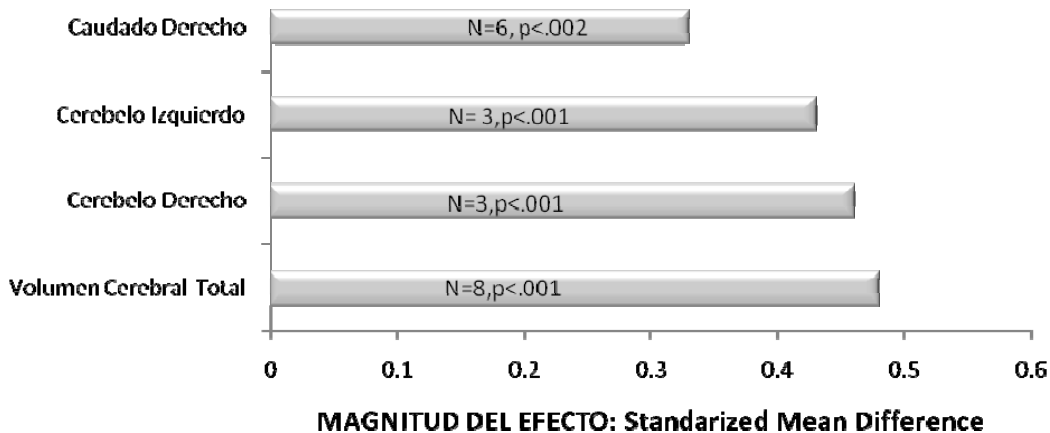
En un estudio meta-analítico<sup>111</sup> publicado recientemente, que incluyó 22 estudios publicados hasta el año 2005, en los cuales se utilizaron IRM, se analizaron los resultados de la medición de los volúmenes cerebrales de 565 sujetos con TDAH y 586 sujetos sanos, con un rango de edad de 9 a 14 años (95% de los sujetos fueron del sexo masculino). Las imágenes fueron obtenidas con equipos de 0.6 a 1.5 T y analizadas con métodos no automatizados y automatizados para definir la selección de las regiones de interés (ROI). Se encontró que las regiones evaluadas más frecuentemente y que presentaron una mayor diferencia de volumen entre sujetos sanos y con TDAH, fueron los hemisferios cerebelosos, el esplenio del cuerpo calloso, el volumen cerebral total y del hemisferio derecho y del núcleo caudado derecho.

En las figuras 30 y 31 se muestran un resumen de los hallazgos de este estudio meta-analítico. La magnitud de la diferencia se expresó en términos de la diferencia promedio estandarizada (“SMD” por sus siglas en inglés standardized mean difference), la cual fue calculada de acuerdo al método de Cohen, el cual consiste en restar el promedio del volumen de la estructura cerebral en cuestión, en este caso del grupo de los sujetos con TDAH, del promedio del volumen de la estructura cerebral de los sujetos sanos y dividir el resultado entre la desviación estándar de ambos grupos (“pooled standard deviation”). Si el resultado de esta operación está entre .20 y .49 se dice que la magnitud de la diferencia es pequeña, si el valor está entre .50 a .79 se dice que la diferencia es mediana y si es igual o mayor a .80 la diferencia es grande. De acuerdo a esto, en las figuras 30 y 31 se muestran los resultados de este estudio.



**Figura 30:** Regiones de interés que mostraron una diferencia significativa en el volumen entre los niños y adolescentes con TDAH y los controles con una magnitud del efecto estandarizada de tamaño mediano (.50 a .79) y grande ( $\geq 80$ ) en al menos tres estudios. Tomado de Valera E.<sup>111</sup>. N= número de estudios, el valor de “p” hace referencia a la significancia que se obtuvo al comparar los dos grupos: sanos Vs. TDAH. \*Significa que se utilizó el método de Witelson para dividir el cuerpo calloso y el método de O’Kusky el cual nombra a la parte más anterior del cuerpo calloso: rodilla y a la parte posterior esplenio y divide la sección intermedia en tres regiones de igual tamaño. O’Kusky J. y cols.<sup>112</sup>. El método de Witelson divide al cuerpo calloso en 7 partes. Witelson S. y cols.<sup>113</sup>

**Figura 31:** Regiones de interés que mostraron una diferencia significativa en el volumen entre los niños y adolescentes



con TDAH y los controles, con una magnitud del efecto estandarizada de tamaño entre .20 a .49, en al menos tres estudios. Tomado de Valera E.<sup>111</sup>

De la revisión de la literatura se concluye que la mayoría de los estudios han sido realizados en niños del sexo masculino y que las técnicas de análisis de imágenes han sido muy heterogéneas, como también lo han sido las unidades de medición de las estructuras encefálicas: volumen, densidad de la sustancia gris, grosor cortical o área. Todo esto hace difícil la comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios y por lo tanto el obtener conclusiones definitivas acerca de cuales son las estructuras que muestran alteraciones anatómicas en los sujetos con TDAH.



## **14. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

A pesar de cantidad importante de estudios publicados sobre las diferencias de volumen, densidad de sustancia gris, grosor cortical o área, entre sujetos sanos y con TDAH, destaca el número de hallazgos inconsistentes y hasta contradictorios entre los diferentes estudios, lo que probablemente sea debido a la heterogeneidad clínica de las poblaciones estudiadas, los métodos clínicos diagnósticos, así como a los métodos de medición y análisis de las regiones encefálicas. También resalta el número reducido de publicaciones en adultos y sujetos del sexo femenino, así como de investigaciones en las que se hayan comparado los volúmenes cerebrales de diversas estructuras anatómicas en diferentes grupos de edad, con la misma metodología clínica y el mismo método de análisis y medición de las imágenes cerebrales.

### **CAPÍTULO 3**

## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

### **1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.**

1. ¿Existirán regiones encefálicas cuya densidad de la sustancia gris es menor en individuos con TDAH con respecto a sus controles sanos en distintos grupos de edad?
2. ¿Existirán regiones corticales cuyo grosor es menor en individuos con TDAH con respecto a sus controles sanos en distintos grupos de edad?
3. ¿Si la densidad de algunas estructuras encefálicas y el grosor cortical son menores entre sujetos con TDAH y sujetos sanos, estas diferencias presentarán una correlación con la severidad de la enfermedad?

### **2. OBJETIVO GENERAL.**

Contribuir al conocimiento de las bases neurobiológicas del TDAH.

### **3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- 1) Comparar la densidad de la sustancia gris y blanca así como el grosor cortical entre sujetos con TDAH y controles sanos, en tres grupos de edad: niños, adolescentes y adultos.
- 2) Correlacionar las medidas encefálicas (densidad de sustancia gris y el grosor cortical) con las medidas clínicas de severidad del TDAH.

#### **4. HIPÓTESIS.**

Los sujetos con TDAH de tipo combinado presentarán una disminución del grosor cortical y densidades de sustancia gris en el lóbulo frontal, cerebelo y núcleos de la base respecto a los sujetos controles.

Existirá una correlación entre la disminución del grosor cortical y de la densidad de la sustancia gris con las medidas clínicas de severidad del TDAH.

#### **5. SUJETOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.**

##### **5.a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

La muestra se compuso de tres grupos, divididos de acuerdo a su edad. El primer grupo estuvo integrado por 42 niños del sexo femenino o masculino, cuyo rango de edad fue de 6 a 10 años, 21 de ellos con el diagnóstico de TDAH de tipo combinado de acuerdo a los criterios del Manual Estadístico y Diagnóstico de las Enfermedades Mentales en su cuarta edición, texto revisado<sup>1</sup> (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision, DSM-IV-TR por sus siglas en inglés), editado por la Asociación Psiquiátrica Estadounidense) y de la Clasificación Internacional de las Enfermedades en su décima edición (CIE-10 editado por la Organización Mundial de la Salud)<sup>114</sup> y 21 niños sanos pareados por edad y sexo con el grupo de niños con TDAH.

El segundo grupo estuvo formado por 38 adolescentes de sexo masculino o femenino, cuyo rango de edad fue de 14 a 17 años, 18 de ellos con el diagnóstico de TDAH de tipo combinado de acuerdo a los criterios del DSM IV TR y de la CIE-10, y así como 20 adolescentes sanos pareados por edad y sexo con el grupo de adolescentes con TDAH. El tercer grupo se formó con 40 adultos del sexo masculino o femenino cuyo rango de edad fue de 25 a 35 años, 20 de ellos con diagnóstico de TDAH tipo combinado de acuerdo a los criterios del DSM IV-TR y de la CIE-10 y 20 sujetos controles pareados por edad y sexo con los sujetos con TDAH.

Se incluyeron a sujetos cuyo puntaje en la escala de inteligencia correspondiente a la edad, fuera  $\geq 85$  puntos, aceptación de participación voluntaria y firma de la carta de consentimiento informado por los propios sujetos, padres o tutores en el caso de los niños y adolescentes.

## **5.b. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

1. Presencia de cualquier patología médica general o neurológica.
2. En el caso de patologías psiquiátricas se excluyeron a sujetos con el diagnóstico de trastornos profundos del desarrollo, abuso o dependencia a sustancias o cuadros psicóticos o cualquier otra patología que, a juicio de un especialista certificado en Psiquiatría, fuera más severa y causara mayor deterioro en los individuos que el TDAH.
3. Cualquier anomalía en la IRM tales como quistes, malformaciones arterio-venosas etc. Esto se decidió a juicio de un neuro-radiólogo certificado.
4. Contraindicaciones para el estudio de IRM (ej. marcapasos cardiaco o prótesis metálicas).

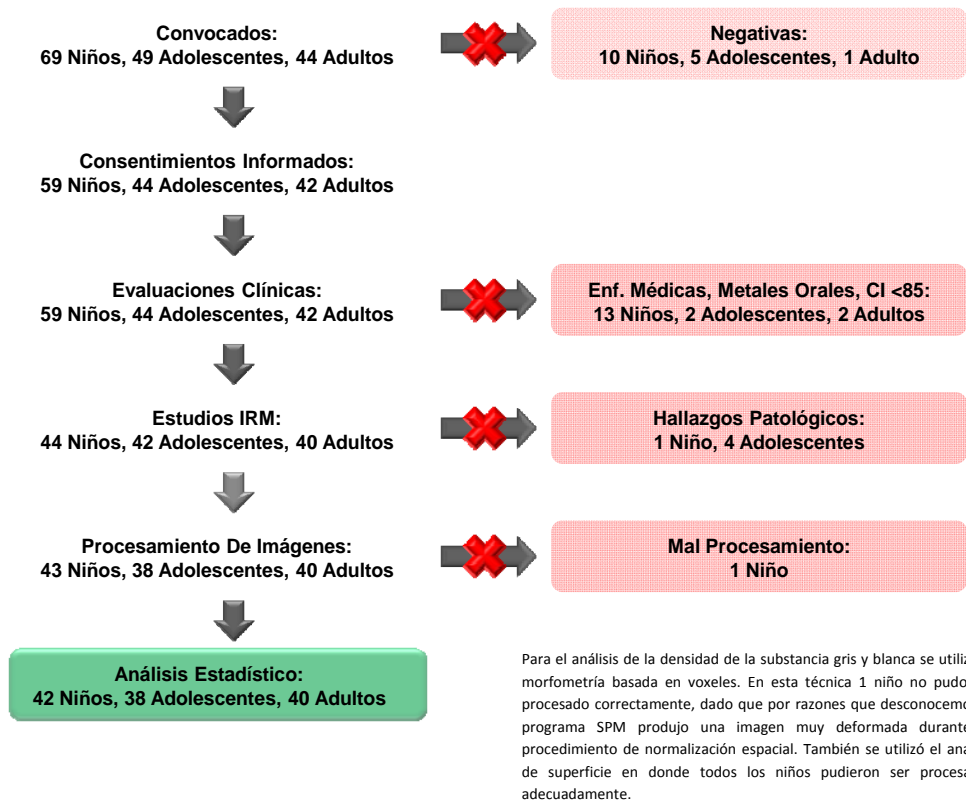
## **6. PROCEDIMIENTO.**

Los participantes fueron seleccionados de consulta externa de la institución gubernamental denominada Centro Estatal de Salud Mental del Estado de Querétaro (C.E.S.A.M. entidad dependiente de los Servicios de Salud del Estado de Querétaro) así como de la comunidad en general de la ciudad de Querétaro y de la ciudad de México.

El estudio fue aprobado por el comité de ética y de investigación del Hospital General de Querétaro de los Servicios de Salud del Estado de Querétaro. Se realizó una detallada explicación de la naturaleza, los objetivos y de los procedimientos del estudio a cada participante y a sus familiares, y en caso de los menores de edad, se les pidió a los padres que leyeran y firmaran la carta de consentimiento informado, la cual también fue aprobada y autorizada por el comité de ética y de investigación del Hospital General de Querétaro de acuerdo a la Ley General Federal de Salud en Materia de Investigación de los Estados Unidos Mexicanos.

Posteriormente, se procedió a la realización de la historia clínica médica y psiquiátrica. En caso de ser menores de edad, todos los participantes fueron evaluados por el departamento de paidopsiquiatría del C.E.S.A.M., en donde un especialista certificado en psiquiatría de niños y adolescentes y con experiencia clínica de al menos 10 años, realizó el diagnóstico presuntivo de TDAH así como de cualquier enfermedad psiquiátrica concomitante, o bien determinó la ausencia de psicopatología en los sujetos controles.

En caso de los adultos, el diagnóstico de TDAH o de cualquier otra patología concomitante, o la ausencia de psicopatología en los sujetos sanos, lo realizó un psiquiatra certificado y con experiencia clínica de al menos 10 años. Posteriormente todos los sujetos fueron referidos al departamento de investigación del C.E.S.A.M.



**Figura 32:** Resumen de los pacientes convocados y de las pérdidas por diferentes razones durante el curso del estudio.

## 6.a. MEDICIONES CLÍNICAS.

### 6.a.1. Diagnóstico.

En el departamento de investigación del C.E.S.A.M. se interrogó a los participantes y a sus familiares de primer grado con el fin de conocer si cumplían o no con los criterios de la CIE-10 y del DSM IV-TR para TDAH. Posteriormente, se procedió a la realización de la entrevista estructurada denominada M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview: por sus siglas en inglés)<sup>115</sup>. Existe una versión para niños y adolescentes para ser aplicada a individuos de 6 a 18 años de edad, denominada “M.I.N.I.-Kid” y una versión para ser aplicada en adultos denominada “M.I.N.I.-Plus”. Se escogió esta entrevista porque está realizada de acuerdo a los criterios diagnósticos de la CIE-10 y del DSM IV-TR.

Además explora de manera exhaustiva los síntomas de TDAH en el adulto, por lo que permite hacer tal diagnóstico. La entrevista “M.I.N.I.” y “M.I.N.I.-Kid” han sido validadas en la población mexicana<sup>116,117</sup>. La entrevista fue aplicada al sujeto en la presencia de un familiar de primer grado. Cabe señalar aquí que previa realización de esta investigación, los entrevistadores tomaron el curso de capacitación con el autor de las entrevistas “M.I.N.I.” y “M.I.N.I.-Kid”.

Derivados de otros trabajos publicados por los autores del presente estudio, el índice de acuerdo kappa entre 2 entrevistadores para el diagnóstico de TDAH utilizando el “M.I.N.I.-plus” o el “M.I.N.I.-Kid” fue de 0.85 y 0.90, respectivamente<sup>118</sup> y el índice kappa entre el diagnóstico del “M.I.N.I.-Kid” y el “M.I.N.I.-plus” con el diagnóstico clínico del psiquiatra infantil y de la adolescencia y con el psiquiatra de adultos fue de 0.80 y 0.84, respectivamente<sup>119</sup>.

### **6.a.2. Clinimetría y medidas auxiliares del diagnóstico.**

En el caso de los niños y los adolescentes, se procedió a la administración de las escalas de Conners en sus versiones largas para padres y para maestros<sup>120, 121</sup>. En el caso de los adolescentes, se administraron las escalas de Conners & Wells versiones largas auto-aplicadas, para padres y maestros<sup>122</sup>. Para este grupo de escalas se considera que si un individuo presenta dos ó más desviaciones estándar por arriba de la media para su edad y sexo, en la sub-escala “K” (índice global de Conners) y “N” (índice total de DSM-IV) del instrumento, se cumple con los criterios del DSM IV-TR para TDAH de tipo combinado. En general, las propiedades psicométricas de las versiones de la escala de Conners son: sensibilidad 78%, especificidad 91%, valor predictivo positivo 90% y valor predictivo negativo 81%. Estas escalas han sido validadas en la población mexicana<sup>123</sup>.

Para los adultos, se construyó y validó una escala para la población mexicana en dos versiones: la calificada por el individuo (auto-aplicada) y la calificada por el observador. (F.A.S.C.T.A. Y F.A.S.C.T.O., respectivamente). Las propiedades psicométricas del instrumento son las siguientes: para individuos que obtienen un puntaje de 23 puntos en la versión auto-aplicada (F.A.S.C.T.A.) la sensibilidad es de 80.36% y la especificidad es de 97.99%, el valor predictivo positivo es de 93.75% y el valor predictivo negativo es de 92.99% y el grado de acuerdo con el diagnóstico del M.I.N.I-Plus es de  $\kappa=0.82$ .

Para la versión observador (F.A.S.C.T.O.) aquellos sujetos que obtienen un puntaje de 23 puntos, la sensibilidad es de 95.45%, la especificidad es de 96.39%, el valor predictivo positivo es de 87.50% y el valor predictivo negativo es de 98.77%. El grado de acuerdo con el diagnóstico del M.I.N.I. Plus es de  $\kappa= 0.88$ <sup>124</sup>.

### **6.a.3. Pruebas de inteligencia.**

En el caso de sujetos de 16 años o más, se les aplicó la prueba de inteligencia de Wechsler en su versión III (WAIS-III)<sup>125</sup>. En el caso de los niños a partir de los 6 años y sujetos de hasta los 15 años 11 meses de edad, se aplicó la escala de inteligencia de Wechsler para niños en su edición revisada (WISC-R)<sup>126</sup>. Ambas pruebas fueron aplicadas por 2 licenciadas en psicología, una de ellas con maestría en neuropsicología Infantil y otra en neuropsicología de adultos.

## 6.b. Adquisición de las imágenes por resonancia magnética.

Se realizó una secuencia en T1 de cráneo con un equipo Philips de 1.0 Tesla, para obtener 190 imágenes contiguas en el plano coronal. El grosor de cada imagen fue de 1.0 mm. Se utilizaron los siguientes parámetros: tiempo eco (TE)= 6.9 milisegundos, tiempo de repetición (TR) = 25.0 milisegundos, el flip angle fue de 30°. La matriz de adquisición utilizada midió 230 x 230 mm (esto es: 230 hileras de 230 elementos de imagen llamados pixeles) y el campo de visión (field of view, FOV) fue de 25.6 cm. El tamaño del pixel o la resolución espacial, se determina dividiendo el FOV entre el tamaño de la matriz  $(256/230)= 1.1 \text{ mm}^{127,128}$ .

### 6.b.1. Secuencia de adquisición de las IRM.

En el presente estudio se utilizó la secuencia denominada "Spoiled Fast Field Echo". Esta secuencia pertenece un grupo de secuencias denominadas de gradiente eco (GRE, Gradient Echo por sus siglas en inglés) las cuales son utilizadas con el propósito de lograr una rápida adquisición de los datos. En contraste con otro tipo de secuencias como la secuencia de saturación parcial, de saturación recuperación, de inversión recuperación y spin eco, todas ellas requieren de un tiempo prolongado para la obtención de las IRM. Esto origina que el paciente tenga que permanecer mucho tiempo dentro del equipo de IRM, lo que incrementa las posibilidades de que el paciente mismo se mueva con la consecuente disminución de la calidad de las IRM<sup>127,128</sup>.

La razón por la cual estas frecuencias toman bastante tiempo es que el TR que se define como el periodo de tiempo que existe entre la aplicación de dos pulsos de radio frecuencia, consume mucho tiempo. Los pulsos de radiofrecuencia (RF) son ondas electromagnéticas que están en el rango de las frecuencias de radio, que se aplican a los núcleos del átomo de hidrógeno con el fin de transmitir energía y de esta forma los protones que se encuentran en un estado de baja energía pasan a un estado de alta energía. La captación de energía de los protones se le denomina "resonancia"<sup>127,128</sup>. Las partículas subatómicas poseen una propiedad llamada "spin", la cual provoca que estas se comporten como un imán. El spin tiene un momento angular que puede ser representado como un vector de posición. Al aplicar un pulso de radiofrecuencia al spin del protón, fenómeno que se conoce como cuantización, se transmite energía y el protón pasa de un estado de baja energía a un estado de alta energía. Es el momento angular del spin es lo que constituye la señal de RM.

Este momento angular es el que compone la señal de la RM. Al cambiar los estados de energía de los protones se producen dos fenómenos: 1) la suma de los vectores magnéticos (conocida como magnetización longitudinal) de los protones que precesan aleatoriamente pero alineados con el campo magnético externo ( $B_0$ ) emitido por el equipo de IRM, disminuye; 2) el movimiento de precesión de los protones se torna sincrónico (en fase) y los protones se orientan en una misma dirección dado que sus vectores magnéticos se suman formando así la magnetización transversal.

Al suspender la administración de los pulsos de RF todo el sistema que había sido perturbado vuelve a su estado original, es decir, se relaja. Los protones retornan a su estado de energía previo dado que la energía que los protones habían absorbido del pulso de RF se libera, lo que produce que la magnetización longitudinal vuelva a su tamaño original. Por otro lado, al suspender el pulso de RF los protones que tenían un movimiento de precesión coordinado (en fase), empiezan a desfasarse lo que produce que la magnetización transversal desaparezca. El tiempo que tarda la magnetización longitudinal en volver a su tamaño original se le conoce como tiempo de relajación longitudinal ( $T_1$ ) y el tiempo que tarda la magnetización transversal en desaparecer se conoce como tiempo de relajación transversal ( $T_2$ )<sup>127,128</sup>.

El proceso de recuperación de la magnetización longitudinal y transversal emite una señal la cual puede ser captada por una antena. A esta señal se le conoce como señal de resonancia magnética (RM).

Con el fin de disminuir el tiempo de adquisición de las imágenes, el TR se disminuye, pero esto origina dos problemas: 1) con otro tipo de secuencias como la spin eco, se utiliza un pulso de RF que produce un ángulo de magnetización longitudinal de  $180^0$  para hacer que los protones tengan un movimiento de precesión en fase. Desafortunadamente, no se puede utilizar un pulso de  $180^0$  para este propósito cuando obtenemos imágenes con un TR corto, ya que se requiere de un tiempo considerable para desarrollar un pulso de  $180^0$ . 2) Al disminuir el TR, la magnetización longitudinal será cada vez menor entre la aplicación de pulsos de RF sucesivos lo que produce muy poca señal de RM.

Estos dos problemas se resuelven de las siguientes maneras: 1) en vez de utilizar un pulso de RF que produzca una inclinación de  $180^0$  del vector de magnetización longitudinal, se superpone un campo magnético al campo magnético principal  $B_0$ . Este nuevo campo magnético posee un gradiente, es decir, es más intenso al principio del mismo y va disminuyendo su intensidad al final. En las secuencias GRE el gradiente se aplica por un corto tiempo y luego se interrumpe para posteriormente aplicarse nuevamente en la misma intensidad pero en dirección opuesta, los protones que se movían más rápidamente son los que se mueven ahora más lentos, y viceversa.

Esto da lugar a que los protones vuelvan a tener un movimiento de precesión en fase y a que la señal de RM aumente hasta un cierto máximo, que se conoce como "eco de gradientes" o "gradiente eco". 2) En otro tipo de secuencias como la secuencia de saturación parcial, de saturación recuperación, de inversión recuperación y spin eco, se utiliza un pulso de RF que anula por completo la magnetización longitudinal y produce un vector de magnetización transversal de  $90^0$ . Al aplicar un pulso de  $90^0$  se produce muy poca señal de RM. Esto se resuelve al aplicar pulsos de RF que produzcan vectores de magnetización menores que  $90^0$ . Al utilizar pulsos de RF que produzcan ángulos de inclinación (flip angle) del vector de magnetización transversal de entre  $10-35^0$ , la magnetización longitudinal no desaparece, en lugar de ello siempre existe una cantidad substancial de la misma que puede ser inclinada por pulsos sucesivos.

Esto hace que exista una señal de RM razonable a pesar de que el siguiente pulso sea en un TR muy corto<sup>127,128</sup>. En la metodología de la IRM es necesaria la implementación de gradientes magnéticos (aparte del descrito anteriormente) con el fin de obtener información más precisa sobre la señal de RM. Primeramente, se debe seleccionar el corte que se quiere examinar. El equipo de resonancia produce un campo magnético ( $B_0$ ) muy homogéneo y por ello todos los protones tienen una frecuencia de Larmor muy similar y serán alterados por el mismo pulso de RF. Al exponer a los protones a un campo magnético ( $B_0$ ) se alinean con el mismo y además se mueven alrededor de él en una cierta manera. A este movimiento se le llama precesión, el cual tiene una cierta velocidad que se conoce como frecuencia de precesión o de Larmor, es decir cuántas veces precesan los protones por segundo. Esta frecuencia se calcula con la fórmula  $\omega_0 = \gamma B_0$ , en donde  $\omega_0$  es la frecuencia de precesión expresada en Hz o MHz;  $\gamma$  es la constante giromagnética que para el protón de hidrógeno es de 42.5 MHz/T y  $B_0$  es la intensidad del campo magnético externo expresada en unidades llamadas Tesla (t).

Para examinar solamente un corte específico, se superpone un segundo campo magnético al  $B_0$ , el cual tiene intensidades diferentes en diversas localizaciones. Este campo magnético es más fuerte o más débil en unos lugares que en otros y se le denomina “gradiente de campo” que unido al “gradiente eco” da nombre a la secuencia utilizada en el presente estudio: “fast field echo”. El término “Spoiled” se refiere al hecho de que las frecuencias de pulso pueden producir imágenes con un mejor contraste entre sustancia gris y blanca. El “gradiente de campo” también se conoce como “gradiente de selección de corte” ( $G_s$ ). Este gradiente modifica la intensidad del campo magnético original  $B_0$  lo que produce que los protones en los cortes diferentes experimenten diferentes campos magnéticos por lo que tienen frecuencias de precesión también diferentes. Por ello, los pulsos de RF que alteran los protones de los diferentes cortes tienen también frecuencias diferentes. Como los  $G_s$  pueden superponerse en cualquier dirección, es posible definir cortes transversales (axiales), y en toda clase de planos sin mover al paciente. Los planos usualmente utilizados en las IRM son, además del axial, el coronal y el sagital<sup>127,128</sup>.

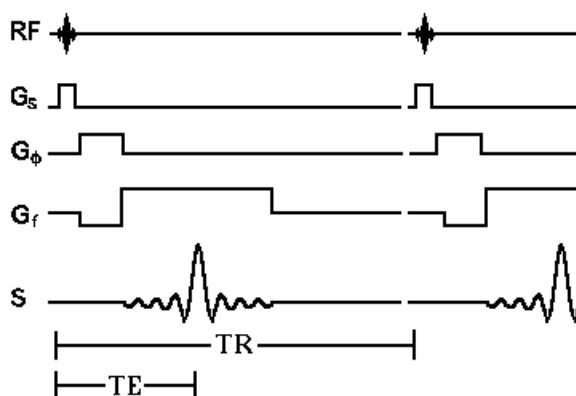
Además de seleccionar el corte, se debe de determinar al grosor del mismo. Primero se aplica un “gradiente de campo” cuya diferencia de intensidades a lo largo del mismo sea muy marcada, esto hará que las frecuencias de precesión también varíen en mayor grado. Posteriormente se aplica un pulso de RF cuyo rango de frecuencias determinará el grosor del corte. De esta manera sólo se excitarán los protones que tengan una frecuencia de precesión de la misma magnitud que el pulso de RF, dado que solo así puede darse el intercambio de energía y producir el fenómeno de resonancia. De esta manera al combinar un “gradiente de campo” con un pulso de RF cuyo rango de frecuencias sea corto, se pueden obtener cortes finos en las IRM.



Una vez que se ha seleccionado la posición y el grosor del corte; ahora se debe determinar de qué punto del corte proviene una determinada señal para así obtener información espacial que permita la reconstrucción de la imagen. Para lograr esto, primero se aplica otro gradiente magnético conocido como “gradiente de codificación de frecuencia” ( $G_f$ ) que disminuye en intensidad progresivamente de izquierda a derecha, esto provoca que la precesión de los protones también disminuirá de izquierda a derecha, por ejemplo de 65 a 64 y 63 MHz. Como el gradiente varía de intensidad de manera lateral, esto producirá una serie de columnas cuya frecuencia de precesión es diferente en cada una de ellas. Así, por ejemplo, obtendremos una serie de columnas contiguas cuyos protones tendrán una frecuencia de precesión diferente: 65,64, 63.....MHz.

De esta forma, el resultado final es que los protones de las diferentes columnas emiten sus señales a frecuencias diferentes, esto equivale a conocer el eje “Y” de un simple sistema de coordenadas “X, Y” para localizar un punto en el espacio. El siguiente paso es conocer el eje “X”. Esto se logra por medio de la aplicación de otro gradiente magnético conocido como “gradiente de codificación de fase” ( $G_\phi$ ). Al aplicar un gradiente magnético a cada columna, el cual tiene una intensidad que varía de arriba abajo, los protones de la columna acelerarán su precesión de acuerdo con la intensidad del campo magnético al que estén expuestos. Sin embargo, el aumento de la velocidad de la columna es menor de arriba abajo, lo que causa un desfaseamiento de los protones y produce que las señales de RM sean emitidas en diferentes momentos.

El resultado final después de haber aplicado todos estos gradientes es una mezcla de diferentes señales. Estas tienen diferentes frecuencias y diferentes fases de acuerdo a su localización. Por medio de un procedimiento matemático llamado transformada de Fourier, una computadora analiza cuánta señal de una frecuencia y fase específica está llegando. Como estas señales pueden asignarse a una cierta localización del corte, se puede reconstruir la imagen <sup>127,128</sup>.



**Figura 33:** Secuencia de gradiente ECO utilizada en este estudio: **RF:** Pulso de radio frecuencia que producirá un ángulo de magnetización longitudinal de 30° (Flip angle).  **$G_s$ :** gradiente de selección de sección de corte.  **$G_f$**  gradiente de codificación de frecuencia,  **$G_\phi$ :** gradiente de codificación de fase. **S:** Señal emitida de radiofrecuencia **TR=** tiempo de repetición: tiempo que existe entre cada pulso de radio frecuencia. **TE.:** tiempo eco: tiempo que existe entre el inicio del

pulso de radio frecuencia y el pico máximo de la señal de RF. Cortesía de Hornak J. del Instituto de Tecnología de Rochester.

## **7. PROCEDIMIENTO DE COMPARACIÓN DEL VOLUMEN DE LAS ESTRUCTURAS CEREBRALES UTILIZANDO LA MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES (MBV)**

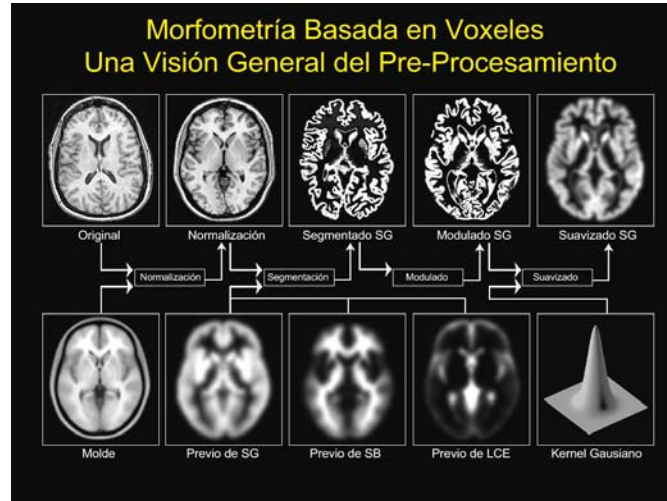
### **7.a. TEORÍA Y PROCEDIMIENTO DE LA MBV.**

**Definición de la MBV:** Es un procedimiento cuyo objetivo es hacer una comparación a nivel de voxeles de la densidad de la sustancia gris entre dos o más grupos de sujetos. El término densidad se refiere a la cantidad de sustancia gris o blanca y no debe confundirse con el número de células por unidad de volumen conocido como “cell-packing density”. Un voxel es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional. Constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional y es, por tanto, el equivalente del píxel en un objeto de dos dimensiones. La MBV requiere de la normalización espacial de la IRM dentro de un espacio estereotáxico cerebral. Este espacio se define como el ámbito en donde es posible la localización tridimensional de un objeto por medio de la aplicación de métodos geométricos, para localizar regiones específicas en el cerebro.

Para comparar los cerebros de diferentes sujetos, las IRM se someten a un proceso de normalización espacial, durante el cual, las imágenes son deformadas con el fin de ajustarlas a un espacio estereotáxico cerebral determinado. Por medio de la contracción o expansión de la imagen, esta se ajusta a un molde el cual es construido con a partir de las IRM de sujetos normales. Este molde se encuentra en un espacio estereotáxico cerebral conocido.

Las imágenes normalizadas son entonces segmentadas en sustancia gris, blanca y líquido cerebroespinal (LCE), de acuerdo a gradientes de intensidad y utilizando mapas de probabilidad. Posteriormente, las imágenes segmentadas son entonces “suavizadas” lo cual convierte la IRM en un mapa de probabilidad, en donde es posible estimar qué probabilidades hay de que la región central de un punto determinado de la IRM, sea sustancia gris, blanca o LCE. Además, el suavizado produce que los datos se distribuyan normalmente<sup>129</sup>.

Para determinar si existe diferencia en la densidad de la sustancia gris o blanca entre dos o más grupos, se utiliza el modelo general lineal (GLM General Lineal Model por sus siglas en inglés). El GLM es un abordaje flexible que permite la aplicación de diversas pruebas estadísticas, como por ejemplo la prueba “t”. El GLM explica la variable de respuesta, que es la densidad de la sustancia gris o blanca de cada voxel, por la combinación lineal de variables explicativas más el error de medición. Las variables explicativas pueden ser continuas, discretas o nominales. El resultado es un mapa estadístico que muestra las regiones en donde existe una diferencia estadísticamente significativa en la densidad de sustancia gris o blanca entre grupos. El mapa estadístico incluye el resultado de muchas pruebas estadísticas, por lo cual es necesaria la corrección para comparaciones múltiples. Se utiliza una corrección para comparaciones múltiples dependientes, la cual controla el porcentaje de resultados falsos positivos<sup>129</sup>.

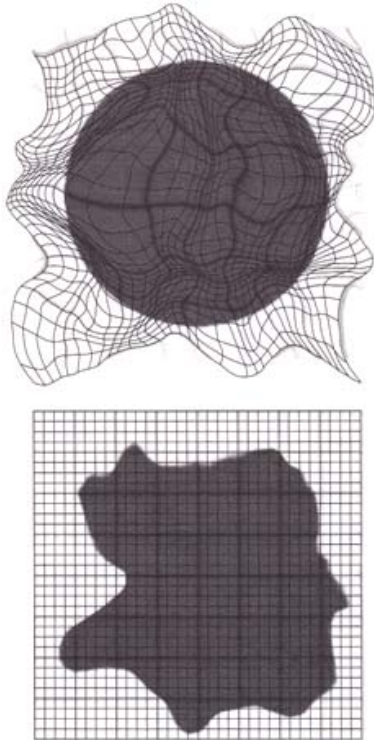


**Figura 34:** Visión general del pre-procesamiento de los datos que se utiliza en la MBV. La imagen original es normalizada a un mismo espacio estereotáxico, con un molde obtenido de una población de sujetos normales. Una vez que la imagen ha sido deformada se procede a su segmentación, que es la separación de sustancia gris, sustancia blanca y LCE de la IRM. Para ello se utilizan mapas de probabilidad para cada uno de los tejidos mencionados. Estos mapas contienen información sobre la localización espacial de cada voxel para ayudar al algoritmo de segmentación, el cual se basa en gradientes de intensidad. Una vez segmentados, se procede a la modulación cuyo objetivo es corregir los cambios de volumen producidos por la normalización y preservar el tamaño original de cada imagen. Posteriormente, se procede al suavizado lo cual se logra aplicando una función de probabilidad y una convolución cuyo un núcleo es de forma gaussiana, para cada región de la imagen y así obtener un estimado del punto que tiene más probabilidad de ser sustancia gris o blanca. La imagen se convierte en mapas de probabilidad que contienen una cantidad estimada de voxeles de materia gris o blanca dentro de cada región. Figura 34 cortesía de Michel Yassa Division of Psychiatric Neuroimaging, The Johns Hopkins School of Medicine.

### 7.b. LA NORMALIZACIÓN ESPACIAL.

La normalización espacial adapta una IRM a un espacio estereotáxico cerebral determinado. Esto se logra ajustando cada una de las IRM a un mismo molde, por medio de la minimización de la suma de cuadrados de las diferencias residuales entre ellos. Las técnicas utilizadas por el programa SPM5 consisten en dos procesos: un registro afín seguido de un registro no lineal. El término afín viene del vocablo latino *affinis que* quiere decir “conectado con”. La transformación afín o la afinidad entre dos espacios vectoriales, se conforma de transformaciones lineales, tales como la rotación y el escalamiento, así como de la traslación.

El objetivo del registro o transformación afín, es hacer que una determinada imagen se ajuste a un molde utilizando 12 parámetros que son coordenadas en tres dimensiones sobre las cuales se llevan a cabo la rotación, el escalamiento y la traslación. Una vez hecha la transformación afín se lleva a cabo un registro no lineal, que tiene el objetivo de refinar los resultados de la transformación afín por medio de la aplicación de campos de deformación <sup>129</sup>.



**Figura 35:** Se ilustra como un campo de deformación adapta un objeto esférico (figura superior) a un objeto amorfo (figura inferior). Este objeto amorfo corresponde a la imagen molde. La figura superior muestra un objeto esférico con un campo de deformación superpuesto que distorsiona la esfera para convertirla en una figura similar a la imagen molde. Tomado de Ashburner J. & Frinston K.<sup>129</sup>.

### 7.c. LA SEGMENTACIÓN.

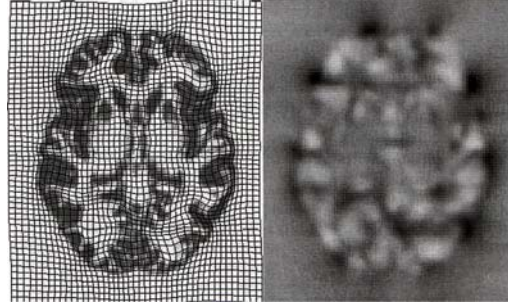
En una IRM  $T_1$  la sustancia gris tiene un color gris oscuro mientras que la sustancia blanca presenta un color gris claro. La primera es menos intensa que la segunda. El LCE y el aire son negros y no presentan intensidad. La segmentación consiste en clasificar cada voxel de acuerdo su intensidad para determinar si es sustancia gris, blanca o LCE. Además se utilizan mapas de probabilidad en donde se conoce la localización exacta de cada voxel y por ende si se trata de sustancia gris o blanca. La utilización de estos mapas ayuda a conocer sí un determinado voxel es sustancia gris o blanca de acuerdo a su localización espacial. El algoritmo de segmentación que utiliza el programa conocido como SPM en su versión 5 (Statistical Parametric Mapping) producido por Wellcome Trust Centre for Neuroimaging University College London, combina ambas técnicas para realizar la segmentación. Según sus autores, el uso combinado de ambas técnicas genera una segmentación más precisa<sup>130</sup>.

### 7.d. LA MODULACIÓN.

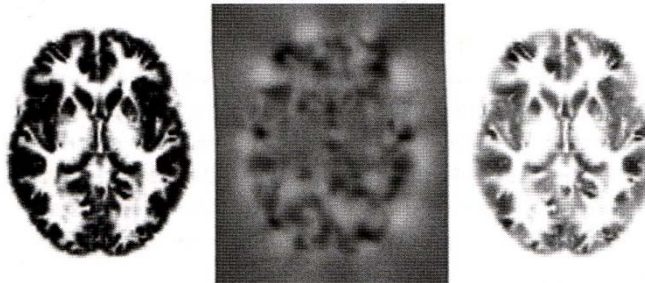
La normalización espacial cambia el tamaño de las IRM. Naturalmente esto tiene implicaciones sobre los resultados obtenidos de la MBV. Dado que el objetivo de la MBV es identificar diferencias regionales en la composición del tejido cerebral, se debe preservar la cantidad de tejido en cada voxel. Para lograr esto es necesario un paso adicional en el procesamiento de las IRM. Este paso consiste en multiplicar el volumen de cada voxel antes y después de la deformación.

Las deformaciones producidas por la normalización implican que cada punto del molde ( $X_1, X_2, X_3$ ) tenga sus puntos equivalentes en la imagen que se desea adaptar al molde ( $y_1, y_2, y_3$ ), las derivadas ( $\delta$ ) del campo de deformación pueden ser concebidas como parte de la matriz en cada punto. Esta matriz contiene el tamaño de las estructuras deformadas y no deformadas<sup>129</sup>. Este tipo de matriz se conoce como el Jacobiano de la transformación y está definida por:

$$J = \begin{bmatrix} \partial y_1 / \partial x_1 & \partial y_1 / \partial x_2 & \partial y_1 / \partial x_3 \\ \partial y_2 / \partial x_1 & \partial y_2 / \partial x_2 & \partial y_2 / \partial x_3 \\ \partial y_3 / \partial x_1 & \partial y_3 / \partial x_2 & \partial y_3 / \partial x_3 \end{bmatrix}$$



**Figura 36:** La deformación de una imagen da como resultado que algunas regiones de la IRM se expandan y otras se encojan. La imagen de la izquierda es una imagen no deformada con el campo de deformación superpuesto. Al aplicar el campo de deformación, la imagen se adapta al molde pero al mismo tiempo se deforma. A la derecha se muestra el mapa Jacobiano que muestran la expansión y la contracción de las estructuras cuando se aplica un campo de deformación. Nótese que las regiones más oscuras de la Imagen son aquellas que han sufrido una mayor deformación. Tomado de Ashburner J. & Friston K.<sup>129</sup>

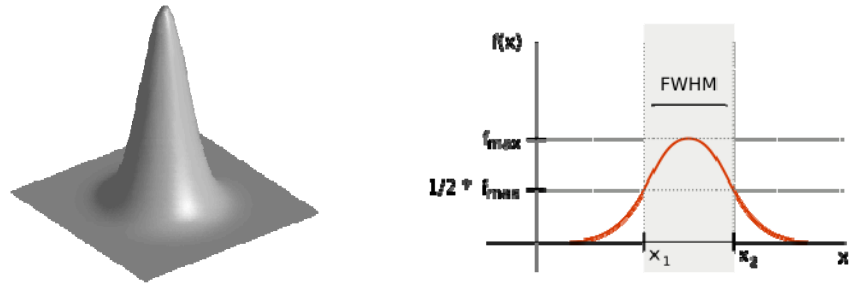


**Figura 37:** La imagen de la izquierda es una imagen deformada. La imagen del centro es el mapa Jacobiano producido por la deformación. La imagen de la derecha es el resultado de multiplicar las dos primeras imágenes, de tal suerte que la cantidad de tejido queda preservada. Tomado de Ashburner J. & Friston K.<sup>129</sup>

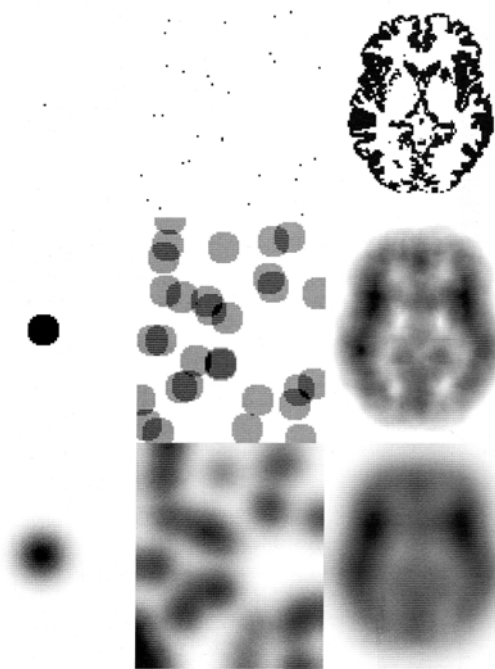
### 7.e. EL SUAVIZADO.

Una vez que las imágenes han sido normalizadas, segmentadas y moduladas son ahora suavizadas utilizando una función de probabilidad cuyo núcleo tiene forma gaussiana. La aplicación de esta función de probabilidad causa una convolución en la imagen. Una convolución se define como un operador matemático que transforma dos funciones en una tercera función representa la magnitud en la que superponen ambas funciones. Esto hace posible un análisis comparativo voxel a voxel, dado que cada voxel en las imágenes suavizadas, contiene una cantidad promedio de materia gris o blanca.

Frecuentemente las dimensiones del núcleo gaussiano utilizado en el suavizado están en el rango de 4 a 16mm de FWHM (Full Width at Half Máximo por sus siglas en inglés). El núcleo gaussiano es una función matemática de probabilidad que se aplica a cada voxel. Según la intensidad de cada voxel, que puede tomar valores entre 0 a 1, al realizar una convolución aplicando la siguiente función  $F = e^{-(x^2+y^2)}$  a una imagen, se obtiene una gráfica de probabilidad en tres dimensiones (Figura 38).



**Figura 38:** A la izquierda se muestra la gráfica tridimensional de la función de probabilidad que conforma el núcleo gaussiano. A la izquierda se muestra el concepto de FWHM, el cual es una expresión del grado en que una función dada por la diferencia entre dos valores de una variable "X", la variable "y" alcanza la mitad de su valor máximo. Cortesía de Ashburner J. 2008.



**Figura 39:** Se muestra como el suavizado convierte las imágenes en mapas de probabilidad que contienen una cantidad estimada del número de voxeles de sustancia gris. La fila superior muestra tres imágenes sin suavizar. La fila intermedia muestra estas imágenes después de que se han sometido a un proceso de convolución con un núcleo de forma circular. El resultado es una cuenta de voxeles de sustancia gris, pero nótese a la izquierda de la fila intermedia, como el círculo es considerado completamente como sustancia gris lo cual puede producir una clasificación errónea del tejido. La fila inferior muestra las imágenes después de que se han sometido a un proceso de convolución con un núcleo de forma gaussiana. El resultado es una estimación más precisa de la probabilidad de que los voxeles que están en el centro y alrededor de cada punto, sea sustancia gris. De esta forma la cuenta de voxeles que son sustancia gris es más exacta. Tomado de Ashburner J. & Friston K.<sup>129</sup>

El suavizado también ocasiona que los datos se distribuyan de manera normal, lo que valida las técnicas paramétricas estadísticas que se utilizarán después <sup>129,130</sup>. El Dr. Ashburner recomienda utilizar un FWHM de 12 mm dado que con este valor se puede disminuir el riesgo de encontrar diferencias que son debidas a un problema de registro originado durante el paso de la normalización espacial. (Ashburner J. Comunicación personal 30/07/2008).

Por otro lado el grupo de Davatzikos y cols.<sup>131</sup> en el 2001, demostraron que las diferencias reales en densidad de tejido son más probables de ser detectados usando un núcleo gaussiano con una FWHM de alrededor de 13 mm. Desafortunadamente, aún no ha quedado completamente establecido cuál debe ser el valor óptimo de la FWHM. En conclusión: el suavizado produce tres ventajas: una clasificación del tejido más precisa, corrige los errores producto de la normalización y distribuye los datos de manera normal.

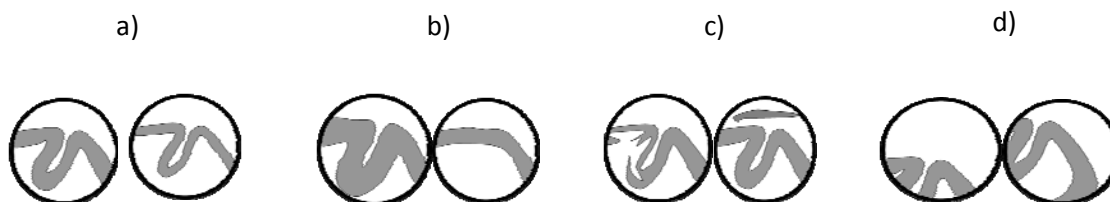
Con el suavizado termina el pre-procesamiento de los datos y se procede al análisis estadístico de los mismos. Cualquier diferencia estadística detectada por el método de MBV puede ser explicada por diferentes causas.

Desafortunadamente, en este tipo de análisis de imágenes, cuando la hipótesis nula ha sido rechazada y existen grupos de voxels que “sobreviven” a un umbral de probabilidad de la prueba estadística, que usualmente es fijado a un valor de probabilidad menor a 0.001 para evitar la presencia de resultados falsos positivos, no implica que exista una diferencia real de densidad entre los grupos comparados.

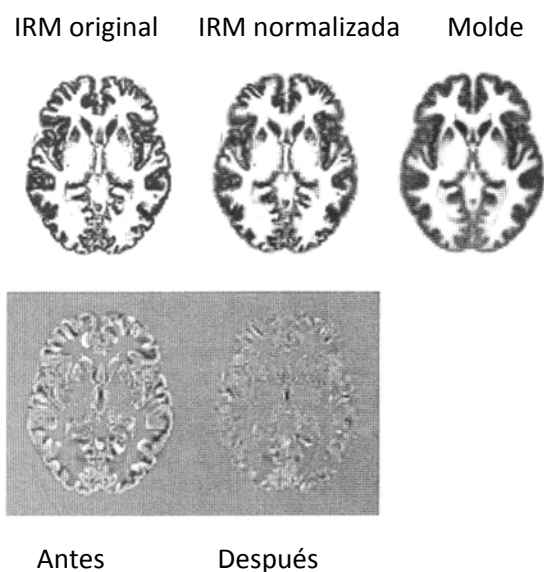
Las diferencias pueden ser explicadas por varias causas. La principal causa y crítica a la MBV es que las diferencias que se encuentren pueden ser debidas a un error en el registro durante la normalización espacial. Por ello, la MBV puede detectar diferencias reales entre los grupos, pero la causa de estas diferencias no necesariamente es debida a una reducción en la densidad de la sustancia gris o blanca <sup>130</sup>.

### 7.f. PROBLEMAS CON LA INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES.

En las figuras 40 y 41 se muestran algunos problemas con la interpretación de la Morfometría basada en voxeles.



**Figura 40:** Se muestran las posibles causas que pueden resultar en una diferencia estadísticamente significativa entre grupos cuando se utiliza la MBV. a) Un verdadero aumento o disminución de la densidad del tejido; b) Plegamiento de los giros; c) Mala clasificación de tejido durante la segmentación; d) error en la adaptación entre el molde y las imágenes (**figura 41**). Tomado de Ashburner J. & Frinston K.<sup>129</sup>.



**Figura 41:** Imperfecciones de la normalización espacial. La imagen superior izquierda corresponde a un IRM original antes de ser deformada para adaptarse a un molde que se observa en la imagen superior derecha, produciendo una imagen normalizada espacialmente (imagen central superior). La fila inferior muestra la diferencia entre el molde y la imagen original antes y después de la deformación. Nótese que las regiones más blancas o negras de la fila inferior reflejan las diferencias entre la IRM original y el molde. Antes de la normalización estas diferencias son muy evidentes y tras la deformación estas diferencias disminuyen, pero no desaparecen completamente, dado que aún se aprecian áreas de color blanco y negro en la imagen de la derecha de la fila inferior. Esta es la principal crítica a la MBV enunciada por Brookstein F.<sup>132</sup>. Figura tomada de Ashburner J. & Frinston K.<sup>129</sup>.

### 7.g. CREACIÓN DE MOLDES PARA LA NORMALIZACIÓN ESPACIAL Y PARA LA SEGMENTACIÓN DE LAS IRM DE NIÑOS Y ADOLESCENTES UTILIZANDO LA HERRAMIENTA “TEMPLATE-O-MATIC” (TOM).

El uso de moldes de adultos para normalizar y segmentar IRM de niños y adolescentes produce resultados que están muy lejos de ser satisfactorios, dadas las diferencias en el tamaño y en la forma entre adultos, los niños y los adolescentes. En un estudio publicado por Wilke M. y cols.<sup>133</sup>, estos autores dieron a conocer la creación de una herramienta que utiliza los datos de 404 niños y adolescentes normales, con un rango de edad de 5 a 18 años que incluyó a 192 niños y 212 niñas. La investigación fue hecha con un equipo de IRM 1.5 Tesla.

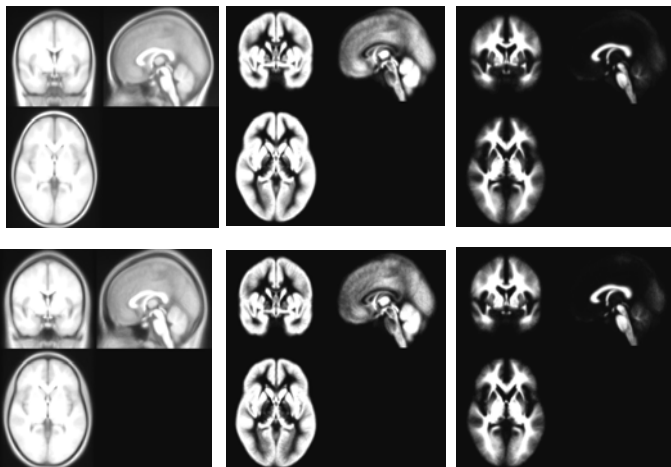


La segmentación se realizó sin mapas de probabilidad, únicamente por intensidad de voxeles. Dado que este tipo de segmentación puede ser menos precisa al estar basada únicamente en gradientes de intensidad, se procedió a mejorar la clasificación de cada voxel utilizando un campo aleatorio de Markov (HMRF Hidden Markov Random Field por sus siglas en inglés). Este abordaje penaliza a los voxeles aislados que es poco probable que pertenezcan a un tipo de tejido dado (por ejemplo: un voxel con una probabilidad mediana de ser sustancia gris, es más probable que efectivamente sea sustancia gris, si todos los voxeles circundantes son clasificados con una alta probabilidad de ser sustancia gris).

Con el objetivo de evitar la influencia de los datos de referencia de los adultos durante la normalización espacial, se utilizó únicamente una normalización espacial afín sin un registro no lineal, dado que el escalamiento propio de éste procedimiento de normalización no correlaciona con la edad. La información de los 404 sujetos se combina en una ecuación de regresión lineal con los datos de la edad y el sexo de la población bajo estudio para generar un molde personalizado:

$$Y_{\text{new}} = X_{\text{new}}\beta$$

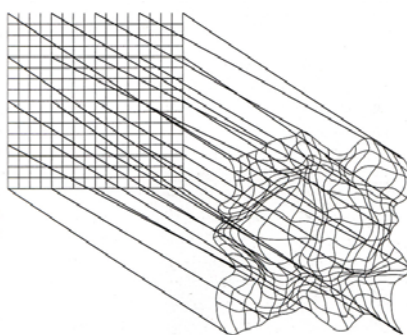
$Y_{\text{new}}$  significa “nuevo voxel”,  $X_{\text{new}}$  significa las variables edad y género de la población que se está estudiando y beta representa la combinación lineal de la información de los 404 sujetos estudiados. Esta ecuación se aplica a cada voxel y así se genera un mapa o molde de probabilidades. Al utilizar la herramienta TOM con nuestros datos obtuvimos los siguientes moldes para niños y adolescentes para ser utilizados en la MBV.



**Figura 42:** En la fila superior se muestran los moldes personalizados que se utilizaron en los niños. De izquierda a derecha se observa el molde T1 que se usó para la normalización espacial. En la fila intermedia aparece el molde de sustancia gris y a la derecha el molde de sustancia blanca. Estos últimos se utilizaron para la segmentación de la IRM del presente estudio. En la fila inferior se muestran los moldes usados en el pre-procesamiento de imágenes en los adolescentes.

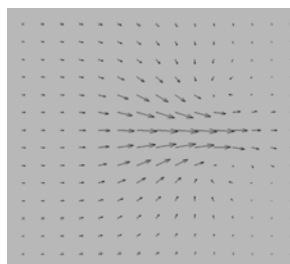
## 7.h. ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES CON EL ALGORITMO DARTEL PARA MEJORAR EL REGISTRO DE LAS IRM DURANTE LA NORMALIZACIÓN ESPACIAL.

Dadas las limitaciones de la MBV señaladas por Brookstein F. y por Ashburner J., específicamente en el problema de la normalización (figura 41), el grupo de trabajo de Ashburner J. & Friston K. del Departamento de Imágenes y Neurociencias en Wellcome Trust Centre for Neuroimaging University College London, han introducido recientemente un nuevo algoritmo para mejorar el registro de las imágenes cerebrales denominado "DARTEL" que significa: Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra<sup>134</sup>. En matemáticas un difeomorfismo es una función que transforma una figura en otra, conservando la topología de cada uno de los puntos, esto es, a cada punto de una imagen que va a ser transformada en otra, le corresponde un punto en la otra imagen, asegurando que en cada punto exista una derivada. Según el cálculo diferencial, la derivada de una función representa la pendiente que tiene la línea tangente a la función en un punto dado<sup>135</sup> (Figura 43).



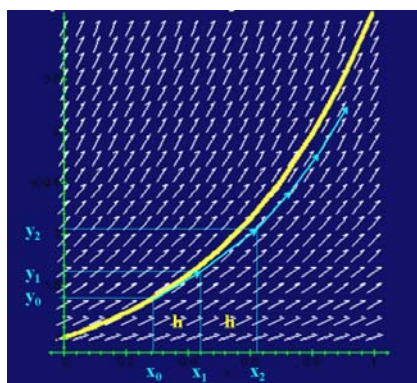
**Figura 43:** Ejemplo de un difeomorfismo. Nótese que se presentan dos figuras. Una de ellas se ha deformado para ser adaptada a la otra, conservando la topología de cada uno de los puntos, es indispensable que en cada punto exista una derivada que pueda ser calculada. Tomado de Ashburner J. & Friston K.<sup>129</sup>

En esta técnica, se transforma al cerebro y al molde a un campo tridimensional de vectores o de fluidos, transformando las IRM a vectores, de acuerdo a la intensidad de cada sección de la IRM, esto permite calcular la derivada o pendiente de cada vector. Al utilizar y resolver ecuaciones diferenciales para cada vector o conjunto de vectores que definen una forma del cerebro, esto produce un campo de pendientes o campo de fluido en donde es posible conocer la localización espacial y la pendiente de cada vector. Al aplicar ecuaciones diferenciales a cada grupo de vectores se puede conocer la forma de una porción particular del cerebro.

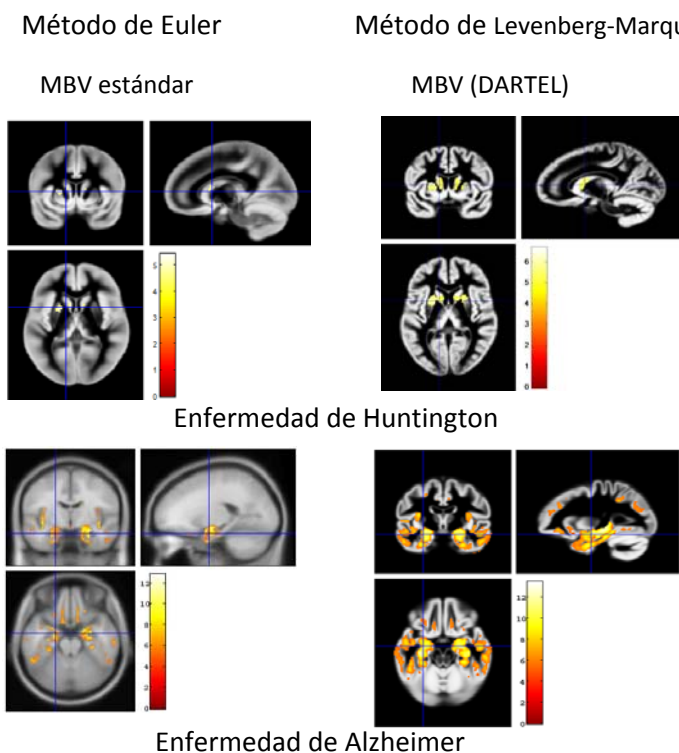


**Figura 44:** Campo de pendientes de fluidos. Cortesía de J. Ashburner, 2007. Datos no publicados.

La transformación de las IRM a un campo de pendientes o de fluidos, permite la aplicación de las herramientas de la mecánica de fluidos que son bien conocidas para determinar la forma de cada porción del cerebro y de los moldes en distintos puntos espaciales. Conociendo la forma y la localización espacial de cada segmento del cerebro y del molde, se puede mejorar el grado de adaptación entre la IRM y el molde. Sin embargo; la extrapolación de las herramientas de la mecánica de fluidos a esta aplicación requiere a su vez de la utilización de técnicas matemáticas complejas. Ahora bien, si se desea conocer una curva o forma constituida por un conjunto de vectores en un campo de pendientes o de fluidos, se utilizan técnicas de solución como el método de Euler<sup>129</sup> (Figura 45).

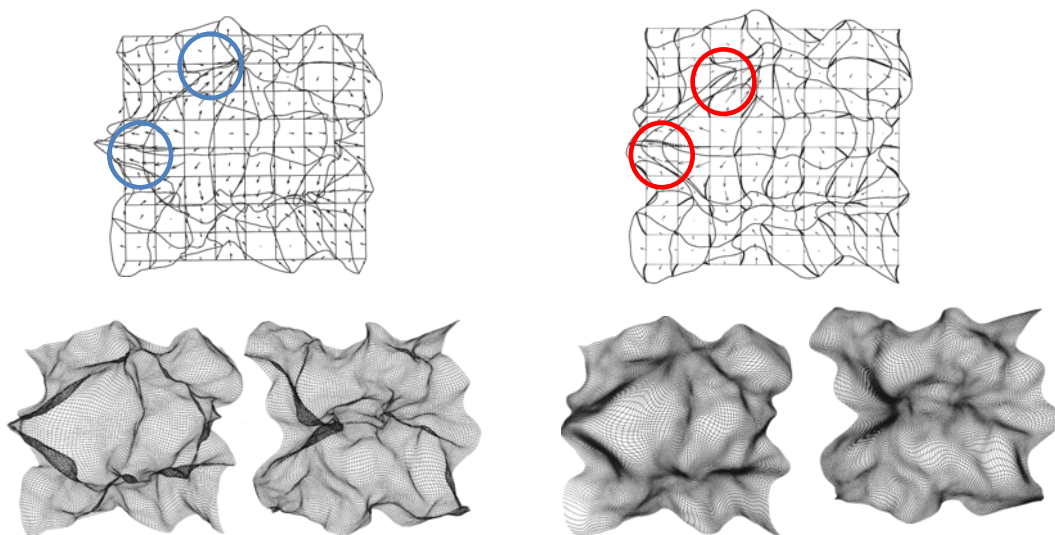


**Figura 45:** El método de Euler permite obtener una aproximación de la forma y de la localización de una curva formada por la unión de un grupo de vectores y así alinear dos cerebros. Considérese que la línea amarilla es corresponde a una parte del molde, y se pretende alinear un segundo cerebro. El método de Euler permite alinear ambas formas de una manera aproximada a medida que se avanza una distancia "h" sobre el eje de las "X" y así, partiendo de la coordenada  $Y_0, X_0$ , al avanzar una distancia "h" se llega a la coordenada  $y_1, X_1$  y de manera iterativa se consigue una alineación aproximada entre ambas líneas (azul y amarilla). A pesar de esto, como se puede ver la alineación no es perfecta y por ello DARTEL recurre a otro método conocido como el método de Levenberg-Marquardt que según Ashburner y su grupo, permite una mejor alineación que el método de Euler<sup>129</sup>



**Figura 46:** Se muestra una comparación entre los resultados de la MBV utilizando dos métodos distintos de normalización espacial, el método de Euler (columna izquierda) utilizado en la MBV estándar y de Levenberg-Marquardt (columna derecha), método utilizado por DARTEL, en el estudio de pacientes con enfermedad de Huntington y Alzheimer (fila superior en inferior respectivamente). Nótese que el método de Levenberg-Marquardt logró detectar una mayor área de disminución de la densidad de sustancia gris en el estriado en los sujetos con enfermedad de Huntington que el método de Euler. En la fila inferior se muestran los resultados correspondientes a pacientes con enfermedad de Alzheimer. Nótese que el método de Levenberg-Marquardt detectó una mayor área de disminución de la densidad de sustancia gris en el lóbulo temporal que el método de Euler. Cortesía de J. Ashburner, 2007. Datos no publicados.

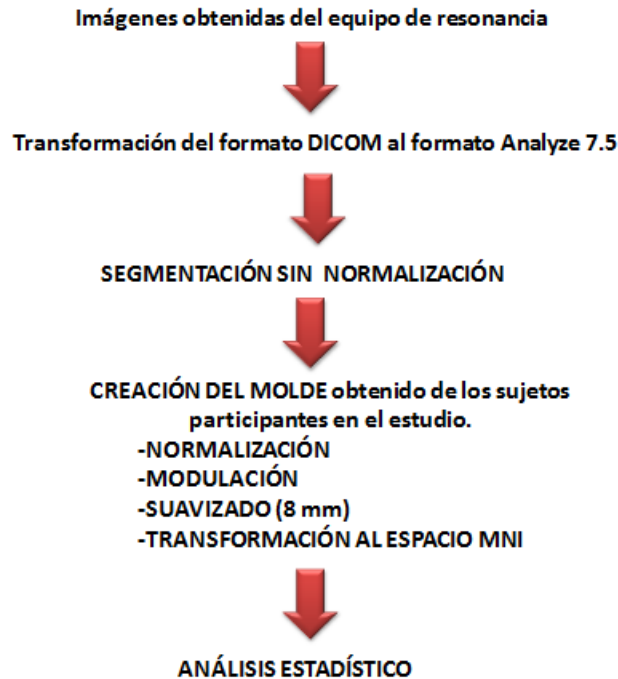
**Modelos de deformación:** En su más simple expresión, el acoplamiento entre dos imágenes puede definirse como el mapeo continuo entre los puntos de una imagen en la otra. Éste mapeo permite deformar una imagen para que se asemeje a otra. Existen muchas formas para realizar estos mapeos, pero pueden clasificarse en dos categorías: de deformaciones pequeñas, en las cuales no necesariamente se conserva la topología entre dos puntos y las deformaciones grandes que generan difeomorfismos que poseen muchas propiedades matemáticas, tales como conservar la topología de cada punto (Figura 47).



**Figura 47:** En las figuras de la izquierda se observa un modelo de deformación pequeño. En la parte superior se muestra el campo de pendientes con el desplazamiento de los vectores producidos por un campo de deformación pequeño. Abajo se muestra la deformación y su inverso. No incluye deformaciones curvas (círculos azules). Nótese que el mapeo de cada punto se pierde dado que los desplazamientos son muy grandes, por ello la correspondencia entre su deformación y su inverso no es precisa (figuras izquierdas inferiores). En la sección derecha se observa un modelo de deformación grande como el que utiliza DARTEL. Aquí la deformación contiene una trayectoria curva (círculos rojos). Abajo se ilustra la deformación y su inverso. Nótese que se conserva la topografía de cada punto y su deformación se corresponde con su inverso. Con esta deformación grande se logra un mejor ajuste entre el molde y las IRM. Tomado de Ashburner J. & Friston <sup>129</sup>.

### 7.i. PROCESAMIENTO DE LAS IRM PARA LA UTILIZACIÓN DEL ALGORITMO DARTEL.

El pre-procesamiento se inició con la transformación de formato DICOM (que es el formato en el cual se obtienen las imágenes del equipo de resonancia magnética) al formato Analyze 7.5, que es el requerido para realizar la MBV. Posteriormente se procedió a la segmentación de las IRM y a la creación de un molde a partir de todos los sujetos que participaron en el estudio. Con este molde se realizó la normalización y la modulación de la IRM de cada sujeto. Finalmente las IRM se suavizaron con un núcleo gaussiano cuya FWHM fue de 8 mm y las imágenes resultantes se transformaron al espacio estereotáxico conocido como MNI, producido por el Montreal Neurological Institute. Una vez que todas las imágenes de cada sujeto fueron procesadas se procedió al análisis estadístico (Figura 48).



**Figura 48:** Secuencia de pasos del pre-procesamiento de las imágenes para la utilización del algoritmo de normalización espacial DARTEL. Nótese que a diferencia de la secuencia de pasos de la MBV estándar, el pre-procesamiento se inicia con la segmentación por gradientes de intensidad para formar moldes de sustancia gris y blanca que se utilizarán en la normalización espacial.

Una vez obtenidas las diferencias de densidad de la sustancia gris entre grupos, se procedió a calcular el volumen de los segmentos de sustancia gris cuya densidad fue diferente entre ambos grupos. Esto se realizó por medio de la fabricación de una máscara que se colocó sobre las coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) en donde se observaron las diferencias entre grupos. La máscara se construyó con un radio idéntico al radio del grupo de voxels mostrado en el mapa estadístico paramétrico. Posteriormente, se utilizó la librería informática: “volumes” la cual calcula el volumen de la máscara para cada sujeto.

## **8. ANÁLISIS DE SUPERFICIE.**

Dadas las limitaciones de la MBV <sup>129, 132</sup>, es evidente que se necesita una técnica alternativa para complementar los hallazgos de la MBV. Se escogió la técnica de análisis de superficie <sup>136</sup> por ser un procedimiento que ha sido validado con las mediciones de cerebros post-mortem <sup>137, 138</sup>. Aunque esta técnica ha sido utilizada principalmente para medir el grosor cortical, la herramienta FreeSurfer, permite también hacer comparaciones de volumen o de área de la corteza cerebral.

Tiene la limitante de que a pesar de que es capaz de medir los volúmenes del cerebelo, tallo cerebral y estructuras subcorticales, estas mediciones no son sometidas a un análisis utilizando el GLM ni la corrección para múltiples comparaciones y no puede encontrar diferencias pequeñas entre grupos como lo hace el SPM5 o el mismo FreeSurfer en la corteza cerebral.

### **8.a. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE ANÁLISIS DE SUPERFICIE.**

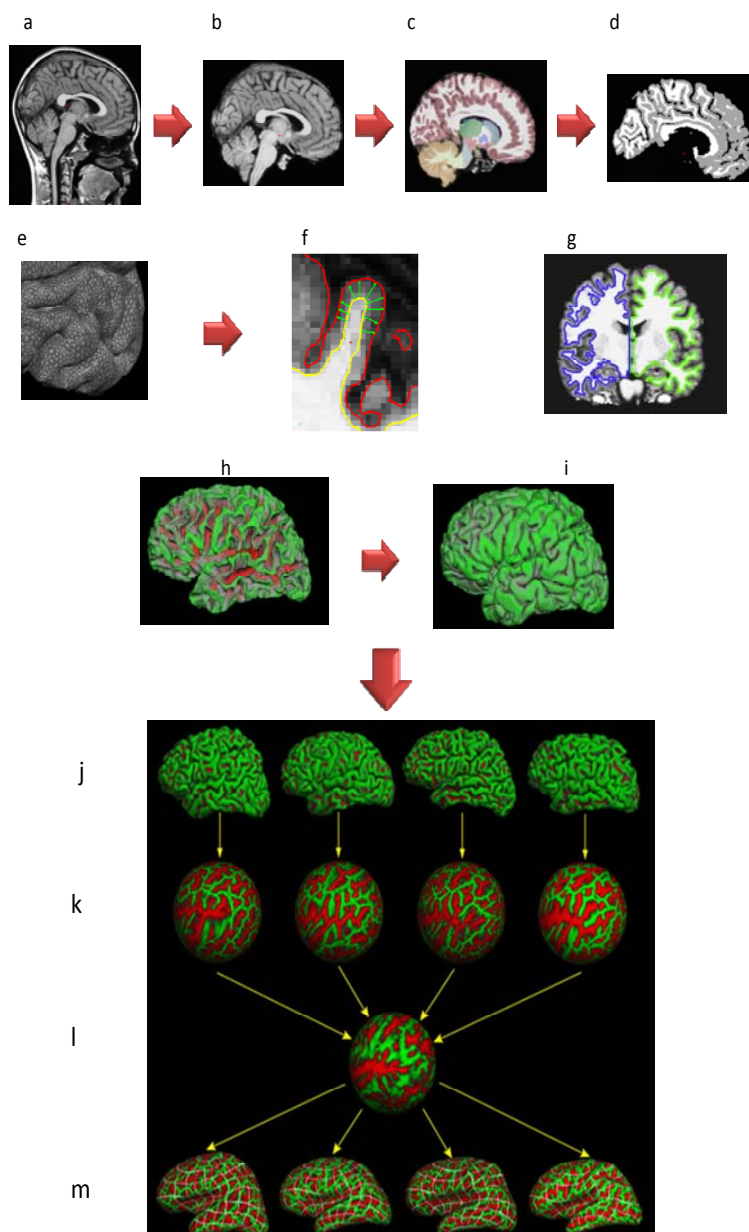
La reconstrucción cortical y la segmentación volumétrica fue realizada con la aplicación FreeSurfer Image Analysis la cual cuenta con su documentación y está disponible sin costo en: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>. Esta aplicación fue diseñada y es mejorada continuamente en la Universidad de Harvard. La versión utilizada en el presente estudio fue: v.4.5.0. Este procedimiento incluye la corrección del movimiento y la promediación de múltiples volúmenes de imágenes de resonancia magnética en T1. La remoción de los tejidos no encefálicos, tales como hueso, piel y músculo, es realizada por medio de un procedimiento de demarcación por gradientes de intensidad <sup>139</sup>. Posteriormente, se realiza una transformación automatizada al espacio de Talairach, una segmentación de las estructuras de sustancia gris subcorticales incluyendo el hipocampo, el putamen, la amígdala, el núcleo caudado y el sistema ventricular <sup>140, 141</sup>, una normalización de la intensidad de la sustancia blanca para corregir la falta de homogeneidad de la IRM <sup>142</sup>, la demarcación de los límites entre sustancia gris y blanca, una corrección automatizada de la topología de las estructuras cerebrales así como de la corteza y de la sustancia blanca <sup>143, 144</sup> así como la deformación de la superficie cortical siguiendo gradientes de intensidad para localizar de la manera más precisa posible, los límites entre sustancia gris y blanca así como del sistema ventricular <sup>137,145,146</sup>.

Una vez que los modelos han sido completados, se desarrollan una serie de procedimientos de deformación los cuales son realizados con el fin de poder procesar y analizar los datos. Estos procedimientos de deformación incluyen el inflado de la superficie <sup>147</sup>, el registro a un atlas esférico el cual utiliza los patrones de plegamiento de cada sujeto para parearlos con la geometría cortical de distintos sujetos <sup>148</sup>, la parcelación de la corteza cerebral en unidades basadas en la estructura de los giros y los surcos <sup>149, 150</sup> y la creación de una variedad de datos basados en la superficie los cuales incluyen mapas de curvatura y profundidad de los surcos. Este método utiliza la información tanto de intensidad como de continuidad de los volúmenes de las imágenes de resonancia magnética en los procesos de deformación y de segmentación para producir mapas del grosor cortical los cuales se calculan como la distancia más corta desde el límite de la sustancia gris y blanca hasta el límite de la sustancia gris con el líquido cerebroespinal, en cada vértice de la superficie que ha sido dividida en triángulos que confluyen en un mismo punto llamado vertex.



En cada vertex se colocan alrededor de 40,000 vértices con sus respectivos triángulos a manera de malla sobre la superficie cerebral. Los mapas son creados utilizando un gradiente de intensidad espacial a través de los diferentes tipos de tejido. Los mapas producidos no están restringidos a la resolución original de las imágenes, por lo que es posible detectar diferencias sub-milimétricas entre grupos. Los procedimientos de medición del grosor cortical han sido validados con análisis histológicos de cerebros reales<sup>138</sup> y con mediciones manuales<sup>151, 152</sup>, lo cual hasta donde sabemos, ninguna otra técnica de medición y análisis de imágenes cerebrales ha realizado.

Las mediciones y procedimientos morfo métricos producidos por Freesurfer han mostrado una buena confiabilidad temporal y a través de múltiples marcas de equipos de IRM así como de distintos campos de fuerza magnética<sup>153</sup>. El procesamiento resumido para el análisis de superficie por Freesurfer se muestra en la figura 49. Una descripción más completa se puede encontrar en el anexo 1.



**Figura 49:** Procesamiento de reconstrucción cortical para el análisis de superficie realizado por la aplicación Freesurfer. En **a**) se observa la imagen tal y como es obtenida del equipo de resonancia magnética; en **b)** se muestra la remoción de tejidos no encefálicos; **c)** segmentación de sustancia gris y blanca así como de estructuras subcorticales, tallo cerebral y cerebelo; **d)** segmentación de sustancia gris y blanca y remoción de tallo, cerebelo y núcleos subcorticales; **e)** aplicación de la malla de 40,000 vértices (teselado); **f y g )** delimitación de la sustancia gris y de la sustancia blanca; **h)** sustancia blanca reconstruida en tres dimensiones. Las zonas verdes representan las áreas de sustancia blanca más superficiales y las áreas de color rojo representan los surcos más profundos; **i)** Superficie cortical "pial" reconstruida. El código de colores representa lo mismo que en la figura **h)**. En **J)** se observa un grupo de cerebros ya procesados cada uno por separado. **k)** La superficie se somete a un proceso de inflado y a la conversión de una esfera. En **l)** cada esfera se normaliza con una esfera promedio que se genera a partir de los sujetos que participan en el análisis. Finalmente en **m)** se muestran los cerebros normalizados y listos para realizar las comparaciones estadísticas. Adaptado de Fischl B. y cols. y Fischl B. y cols.<sup>147,148</sup>.

Una vez que los cerebros han sido procesados, se lleva a cabo la comparación estadística del grosor cortical a través del modelo general lineal. Por último, se procede al cálculo de diversas medidas de cada una de las regiones que resultaron significativas. La medición de estas regiones de interés (ROI) proporciona una serie de medidas sobre esa área en particular tales como: área en  $\text{mm}^2$ , volumen de sustancia gris en  $\text{mm}^3$ , promedio y d.e. del grosor cortical de esa área y el nombre de la estructura en la cual se encuentra esta región. Estos valores se calculan para cada sujeto y los datos crudos fueron procesados técnicas estadísticas habituales. Información más detallada sobre el procesamiento de análisis de superficie se encuentra en el anexo 1.

## **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

### **9.a. ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA LA MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES.**

En el análisis estadístico se utilizó el modelo general lineal (MGL) con la prueba “t” para dos grupos independientes tomando como covariables la edad, el sexo y el volumen cerebral total<sup>129, 154, 155,156</sup>

### **9.b. ANÁLISIS ESTADÍSTICO UTILIZADO PARA LA COMPARACIÓN DEL GROSOR CORTICAL.**

Se utilizó la prueba “t” para la comparación entre dos grupos bajo el MGL. Posteriormente, se realizó el procedimiento de Montecarlo con 10,000 iteraciones y con un umbral de  $p < 0.05$ , con el objetivo de corregir el efecto de múltiples comparaciones<sup>154, 155,156</sup>. Una descripción más completa del MGL se puede encontrar en el anexo 1.

### **9.c. ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA VARIABLES GENERALES.**

Para el contraste de las variables nominales se utilizó la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Para las variables medidas en una escala numérica se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors y la prueba de Shapiro-Wilks para comprobar la normalidad de los datos. En caso de normalidad se utilizó la prueba “t” para comparar variables numéricas, tales como la edad, el peso, la talla y los volúmenes de las regiones que mostraron diferencias entre ambos grupos en el SPM. Cuando no se cumplió con el supuesto de normalidad, se utilizó la U de Mann-Whitney. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (en caso de normalidad) y la rho de Spearman (en caso de no normalidad), para correlacionar los volúmenes de las regiones que mostraron diferencias entre ambos grupos en el SPM y el número de criterios del DSM IV-TR de inatención, hiperactividad e impulsividad, así como con los puntajes totales de las escalas de tamizaje y severidad para el TDAH en adultos FASCT “A” y FASCT “O”. El análisis se hizo con la aplicación estadística SPSS<sup>TM</sup> en su versión 17.0<sup>154, 155,156</sup>. Más información sobre el MGL se puede encontrar en el anexo 1.



**CAPÍTULO 4**

**RESULTADOS.**

**1. Variables sociodemográficas, clínicas y clinimétricas de la muestra de niños (Tablas 2 a 7).**

VARIABLES GENERALES NIÑOS

	SANOS (n=21) Media (e.e.)	TDAH (n=21) Media (e.e.)	Valor "t"	gl	Sig. (p)
EDAD (años)	7.42 (±.28) (6-10) M:9(42.9%)	7.66 (±.30) (6-10) M:11(52.4%)	0.62	38	0.63
GÉNERO	F:12(57.1%)	F:10(47.6%)	X <sup>2</sup> =.382,gl=1,p=.758		
PESO (Kg)	30.36 (±2.22)	29.21 (±1.52)	0.54	38	0.58
TALLA(Mts.)	1.30 (±.02)	1.29 (±.20)	0.29	38	0.77
IMC	17.96(±.63)	16.29(±.68)	0.56	38	0.40
RAZA	Hispanica 21(100%)	Hispanica 21(100%)	-----		

VARIABLES DE SALUD NIÑOS

	SANOS	TDAH	Prueba y sig.
PESO AL NACIMIENTO	3.211Kg(±96.85)	3.315Kg(±104)	t=-.72,gl=40,p=.47
PROBLEMAS PERINATALES*	5(23.8%)	6(28.6%)	X <sup>2</sup> =.123,gl=1,p=.726
USO DE MEDICAMENTOS** DURANTE EL EMBARAZO	1(4.8%)	0(0%)	Fisher:p=1.00
HOSPITALIZACIONES EN LA VIDA&	1(4.8%)	5(23.8%)	Fisher:p=.184
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO	2(9.5%)	5(23.8%)	Fisher:p=.410
CONVULSIONES	0(0%)	0(0%)	-----
ANTECEDENTES FAMILIARES DE PROBABLE TDAH	2(9.5%)	10(47.6%)	X <sup>2</sup> =7.46,gl=1,p=.006
PROBLEMAS DEL DESARROLLO	2(9.5%)	2(9.5%)	Fisher:p=1.00
USO DE ESTÍMULANTES	0(0%)	10(47.6%)	X <sup>2</sup> =13.12,gl=1,p=0.000

VARIABLES NIÑOS (EDUCACIÓN/SOCIOECONÓMICOS)

	SANOS	TDAH	Prueba y sig.
PROMEDIO ESCOLAR EN EL ÚLTIMO AÑO	9.02(±.11)	7.8(±.36)	t=3.01,gl=40,p=.004
PROBLEMAS ESCOLARES	1(4.8%)	17(81.0%)	X <sup>2</sup> =24.88,gl=1,p=.000
PROBLEMAS CON COMPAÑEROS Y AMIGOS	1(4.8%)	14(66.7%)	X <sup>2</sup> =17.52,gl=1,p=.000
PROBLEMAS FAMILIARES	3(14.3%)	8(38.15%)	X <sup>2</sup> =3.07,gl=1,p=.079
PROBLEMAS ECONÓMICOS	8(38.15)	9(42.9%)	X <sup>2</sup> =.009,gl=1,p=.753
INGRESO MENSUAL FAMILIAR			
35,000 a 84,000 pesos	12(57.15%)	9(42.9%)	X <sup>2</sup> =1.71,gl=1,p=.190
Más 85,000 pesos	16(76.2%)	5(23.8%)	

WISC-R NIÑOS

	SANOS	TDAH	t	gl	p
INFORMACIÓN	10.19(±.59)	10.04(±.60)	.168	40	.867
SEMEJANZAS	13.23(±.99)	13.90(±.81)	-.520	40	.606
ARITMETICA*	11.00(±.64)	10.57(±.55)	.504	40	.617
VOCABULARIO	13.33(±4.1)	13.80(±.82)	-.387	40	.701
COMPRESIÓN	11.57(±.64)	11.14(±.5)	.845	40	.614
RETENCIÓN DE DÍGITOS*	8.57(±.60)	8.04(.67)	.579	40	.566
FIGURAS INCOMPLETAS*	11.66(.71)	12.28(±.42)	-.746	40	.460
ORDENAMIENTO DE DIBUJOS	10.71(±.78)	10.5(±3.44)	.175	40	.862
DESEÑO CON CUBOS	12.23(±.59)	11.66(±.61)	.671	40	.506
COMPOSICIÓN DE OBJETOS	12.19(±.54)	10.85(±.62)	1.60	40	.118
CLAVES	10.65(±.86)	10.04(±.67)	.554	40	.582
LABERINTOS	12.23(±.77)	11.80(±.67)	.426	40	.637

**COMORBILIDAD EN NIÑOS**

DSM-IV/CIE-10	SANOS No(%)	TDAH No(%)	X <sup>2</sup> /Fisher,gl,p
COMORBILIDAD	2(9.5%)	13(61.9%)	X <sup>2</sup> 12.48,gl=1,p=.000
T. ADAPTATIVO	0(0%)	1(4.8%)	Fisher:p=1.0
T. DE CONDUCTA	0(0%)	8(38.1%)	Fisher:p=.003
T. NEGATIVISTA DESAFIANTE	0(0%)	11(52.4%)	Fisher:p=.000
T. DE ANSIEDAD GENERALIZADA	0(0%)	1(4.8%)	Fisher:p=1.00
T. POR ANSIEDAD DE SEPARACIÓN	2(9.5%)	2(9.5%)	Fisher:p=1.00

CLINIMETRÍA NIÑOS

	SANOS	TDAH	Prueba y sig.
CRITERIOS DSM IV INATENCIÓN	1.14(±.27)	8.38(±.20)	t=-21.07,gl=40,p=.000
CRITERIOS DSM IV HIPERACTIVIDAD IMPULSIVIDAD	1.66(±.38)	7.28(±.35)	t=-10.64,gl=40,p=.000
WAIS-III/ WISC-R VERBAL	113.90 (±3.60)	107.42 (±2.92)	t=1.37,gl=40,p=.176
WAIS-III/ WISC-R EJECUCIÓN	109.57 (±5.23)	104.80(±2.27)	t=8.06,gl=40,p=.425
WAIS-III/ WISC-R TOTAL	115.61 (±3.47)	107.23(±3.03)	t=1.87,gl=40,p=.077
ÍNDICE DE CONNERS PADRES ("N")	7.88(±2.07)	25.37(±1.77)	t=-6.16,gl=40,p=.000
ÍNDICE GLOBAL PADRES("K")	6.22(±1.71)	19.31(±1.52)	t=-5.42,gl=40,p=.000
ÍNDICE DE CONNERS MAESTROS	11.66(± 9.73)	21.50(±1.86)	t=-6.50,gl=40,p=.000
ÍNDICE GLOBAL MAESTROS	6.33(±5.36)	15.25(±1.8)	t=-4.95,gl=40,p=.007

## 2. Variables sociodemográficas, clínicas y clinimétricas de la muestra de adolescentes (Tablas 8 a 13).

### VARIABLES GENERALES ADOLESCENTES

	SANOS (n=20) Media (e.e.) Rango	TDAH (n=18) Media (e.e.) Rango	Prueba y sig.
EDAD (años)	14.75 (±.23) (14-17)	15.44 (±.29) (14-17)	U-M: 120.50 , p=0.82
GÉNERO	M:10(55.6%) F:8(44.4%)	M:10(50%) F:10(50%)	$\chi^2= .117, gl=1, p=.732$
PESO (Kg)	57.30 (±2.26)	61.20 (±2.26)	t=-1.07, gl=36, p=.288
TALLA (Mts.)	1.64 (±.01)	1.65 (±.03)	t=-.260, gl=36, p=.769
IMC	20.32 (±.84)	22.50 (±.72)	t=-1.92, gl=36, p=.062

### VARIABLES DE SALUD ADOLESCENTES

	SANOS	TDAH	Prueba y sig.
PESO AL NACIMIENTO	2,992(±123.34)	2,919(±151.57)	t=.375, gl=36, p=.708
PROBLEMAS PERINATALES*	6(30.0%)	7(38.9%)	$\chi^2=.333, gl=1, p=.734$
USO DE MEDICAMENTOS** DURANTE EMBARAZO	0(0%)	1(5.6%)	Fisher: p=.474
HOSPITALIZACIONES EN LA VIDA&	6(30.0%)	7(38.9%)	$\chi^2=.333, gl=1, p=.734$
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO	2(10.0%)	6(33.3%)	Fisher: p=.117
CONVULSIONES	0(0%)	0(0%)	---
ANTECEDENTES FAMILIARES DE PROBABLE TDAH	5(25.0%)	10(55.6%)	$\chi^2=3.702, gl=1, p=.054$
PROBLEMAS DEL DESARROLLO	0(0%)	1(5.6%)	Fisher: p=.474
USO DE ESTÍMULANTES	0(0%)	8(44.4%)	

### VARIABLES ADOLESCENTES (EDUCACIÓN/SOCIOECONÓMICOS)

	SANOS	TDAH	Prueba y sig.
PROMEDIO ESCOLAR EN EL ÚLTIMO AÑO	8.68(±1.15)	7.08(±1.21)	t=4.13, gl=36, p=.000
PROBLEMAS ESCOLARES	1(5.0%)	13(72.2%)	Fisher: p=.000
PROBLEMAS CON COMPAÑEROS Y AMIGOS	1(5.0%)	6(33.3%)	Fisher: p=.038
PROBLEMAS FAMILIARES	4(20.0%)	8(44.4%)	$\chi^2=2.62, gl=1, p=.106$
PROBLEMAS ECONÓMICOS	5(25.0%)	9(50.5%)	$\chi^2=2.54, gl=1, p=.111$
INGRESO MENSUAL FAMILIAR			
35,000 a 84,000 pesos	11(55.0%)	11(57.9%)	$\chi^2=.145, gl=1, p=.703$
Más 85,000 pesos	9(45.0%)	7(38.9%)	

### WISC-R /WAIS III ADOLESCENTES

	SANOS Media(e.e.)	TDAH Media (e.e.)	t	gl	p
INFORMACIÓN	11.00(±.85)	10.66(±.85)	.304	36	.763
SEMEJANZAS	12.11(±.82)	12.16(±.69)	.015	36	.297
ARITMÉTICA	10.70(±.86)	9.66(±.68)	.924	36	.988
VOCABULARIO	11.45(±.58)	11.16(±.69)	.315	36	.754
COMPRESIÓN	10.50(±.77)	9.33(±.86)	.804	36	.321
RETENCIÓN DE DÍGITOS*	9.55(±.54)	9.44(±.56)	.134	36	.894
FIGURAS INCOMPLETAS*	10.05(.91)	10.94(.68)	-1.05	36	.297
ORDENAMIENTO DE DIBUJOS	10.05(±.70)	10.94(±.53)	-.991	36	.328
DISEÑO CON CUBOS	11.80(±.72)	11.66(±.55)	.144	36	.886
COMPOSICIÓN DE OBJETOS	10.07(±.60)	9.40(±.66)	.734	30	.471
CLAVES*	10.53(±1.08)	10.25(±.53)	.216	30	.831
LABERINTOS	11.10(±.80)	10.50(±.58)	.675	30	.506
MATRICES	13.60(±.92)	11.33(±.85)	1.68	4	.127
SUCESIÓN DE LETRAS Y NÚMEROS	10.20(±.08)	8.50(±.56)	.858	4	.413
ENSAMBLE DE OBJETOS	9.58(±.45)	9.20(±.60)	.700	4	.432
DÍGITOS Y SÍMBOLOS	10.01(±1.0)	9.58(±.40)	.199	4	.789

### CLINIMETRÍA ADOLESCENTES

	SANOS MEDIA (e.e)	TDAH MEDIA (e.e)	Prueba y sig.
CRITERIOS DSM IV INATENCIÓN	1.05(±.22)	6.72(±.22)	U de M-W=.00; p=.000
CRITERIOS DSM IV HIPERACTIVIDAD IMPULSIVIDAD	1.15(±.27)	6.2(±.55)	t=8.49, gl=36, p=.000
WAIS-III/ WISC-R VERBAL	103.10(±2.7)	100.16(±2.31)	t=.800, gl=36, p=.429
WAIS-III/ WISC-R EJECUCIÓN	105.50(±2.6)	102.33(±2.01)	t=.923, gl=36, p=.362
WAIS-III/ WISC-R TOTAL	104.15(±2.58)	100.55(±1.91)	t=1.09, gl=36, p=.429
ÍNDICE DE TDAH CONNERS PADRES ("N")	9.25(±4.44)	22.00(±3.76)	t=-2.19, gl=36, p=.013
ÍNDICE DE TDAH CONNERS MAESTROS ("K")	12.20(±3.35)	30.00(±3.63)	t=-3.60, gl=36, p=.007
ÍNDICE DE TDAH CONNERS PERSONAL ("N")	9.42(±2.65)	30.66(±6.07)	t=-3.38, gl=36, p=.006

### COMORBILIDAD EN ADOLESCENTES

DSM-IV/CIE-10	SANOS No(%)	TDAH No(%)	$\chi^2$ /Fisher, gl, p
COMORBILIDAD	1(5.0%)	9(50.0%)	$\chi^2 9.89, gl=1, p=0.002$
T. ADAPTATIVO	1(5%)	2(11.5%)	Fisher: p=.595
T. DE CONDUCTA	0(0%)	4(22.2%)	Fisher: p=.041
T. NEGATIVISTA DESAFIANTE	0(0%)	6(33.0%)	Fisher: p=.007
T. POR ANSIEDAD GENERALIZADA	0(0%)	2(11.1%)	Fisher: p=.218
DISTIMIA	0(0%)	1(5.6%)	Fisher: p=.474

### 3. Variables sociodemográficas, clínicas y clinimétricas de la muestra de adultos (Tablas 14-19).

#### VARIABLES GENERALES ADULTOS

	SANOS N=20 MEDIA (e.e.)	TDH N=20 MEDIA (e.e.)	Valor "t"	gl	Sig. (p)
EDAD (años)	27.57 (±.57)	28.95 (±.91)	-1.25	38	.217
	M:10(50.0%)	M:10(50.0%)			
GÉNERO	F:10(50.0%)	F:10(50.0%)	X <sup>2</sup> =.000,gl=1,p=1.000		
PESO (Kg)	68.58 (±3.00)	71.99 (±2.89)	-.816	38	.420
TALLA(Mts.)	1.65 (±0.01)	1.67 (±0.01)	-1.00	38	.321
IMC	24.29 (±.88)	25.17 (±.68)	-.908	38	.370
RAZA	Hispánica 20(100%)	Hispánica 20(100%)	-----		

#### VARIABLES DE SALUD ADULTOS

	SANOS	TDH	Prueba y sig.
PROBLEMAS PERINATALES	2(10.0%)	2(10.0%)	Fisher: p=1.00
HOSPITALIZACIONES EN LA VIDA&	10(50%)	5(25%)	X <sup>2</sup> =2.66,gl=1,p=.102
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO	0(0%)	1(5%)	Fisher: p=1.00
CONVULSIONES	0(0%)	0(0%)	-----
ANTECEDENTES FAMILIARES DE PROBABLE TDAH	3(15%)	4(20%)	Fisher: p=1.00
PROBLEMAS DEL DESARROLLO	3(15%)	2(10%)	Fisher: p=1.00
USO DE ESTÍMULANTES	0(0%)	0(0%)	-----

#### VARIABLES ADULTOS(EDUCACIÓN/SOCIOECONÓMICOS)

	SANOS n(%)	TDH n(%)	Prueba y sig.
GRADO ESCOLAR			
Secundaria	0(0%)	2(10%)	Fisher: p=.487
Bachillerato	2(10%)	4(20%)	Fisher: p=.661
Licenciatura	11(55.0%)	8(40%)	X <sup>2</sup> .902,gl=1,p=.342
Maestría	7(35.0%)	6(30.0%)	.114,gl=1,p=.736
PROBLEMAS ESCOLARES	1(5.0%)	8(40%)	Fisher,p=0.020
PROBLEMAS FAMILIARES	1(5%)	2(10%)	Fisher,p=1.00
PROBLEMAS ECONÓMICOS	2(10%)	2(10%)	Fisher,p=1.00
INGRESO MENSUAL			
35,000 a 84,000 pesos	16(80%)	13(72.5%)	X <sup>2</sup> =1.12,gl=1,p=.288
Más de 85,000 pesos	4(20%)	7(35.0%)	

#### WAIS III-ADULTOS

	SANOS Media(e.e.)	TDH Media (e.e.)	t	gl	p
INFORMACIÓN	13.73(±.62)	13.70(±.58)	.043	38	.966
SEMEJANZAS	12.84(±.36)	13.60(±.40)	-1.40	38	.169
ARITMÉTICA*	11.73(±.71)	11.00(±.77)	.602	38	.490
VOCABULARIO	13.05(±.37)	12.45(±.43)	1.05	38	.299
COMPRESIÓN	13.31(±.33)	13.45(±.45)	-.236	38	.815
RETENCIÓN DE DÍGITOS*	11.00(±.52)	9.65(±.54)	1.76	38	.086
FIGURAS INCOMPLETAS*	11.52(±.28)	11.95(±.42)	-.814	38	.421
ORDENAMIENTO DE DIBUJOS	11.36(±.64)	11.85(±.57)	-.560	38	.579
DISEÑO CON CUBOS	11.84(±.65)	11.55(±.60)	.328	38	.745
ENSAMBLE DE OBJETOS	11.88(±.63)	11.20(±.78)	.888	38	.496
MATRICES	11.68(±.57)	11.40(±.58)	.348	38	.730
SUCESIÓN DE LETRAS Y NÚMEROS	11.00(±.54)	10.78(±.51)	.283	38	.779

#### CLINIMETRÍA ADULTOS

	SANOS Media (e.e.)	TDH Media (e.e.)	Prueba y sig.
CRITERIOS DSM IV INATENCIÓN	0.42(±.15)	7.6(±.26)	U-M.000,p=.000
CRITERIOS DSM IV HIPERACTIVIDAD IMPULSIVIDAD	1.3(±.42)	6.65(±.40)	t=8.97,gl=1,p=.000
WAIS-III/ WISC-R VERBAL	105.84(±1.85)	105.15(±1.84)	t=.265,gl=38,p=.793
WAIS-III/ WISC-R EJECUCIÓN	103.42(±1.90)	105.10(±1.99)	t=-.609,gl=1,p=.547
WAIS-III/ WISC-R TOTAL	104.05(±1.86)	104.05(±1.86)	t=.001,gl=1,p=.999
FASCT AUTOREPORTE	11.10 (±1.31)	34.25(±1.45)	t=11.80,gl=38,p=.000
FASCT OBSERVADOR	11.15(±2.03)	29..25(±1.87)	t=6.54,gl=38,p=.000

#### COMORBILIDAD ADULTOS

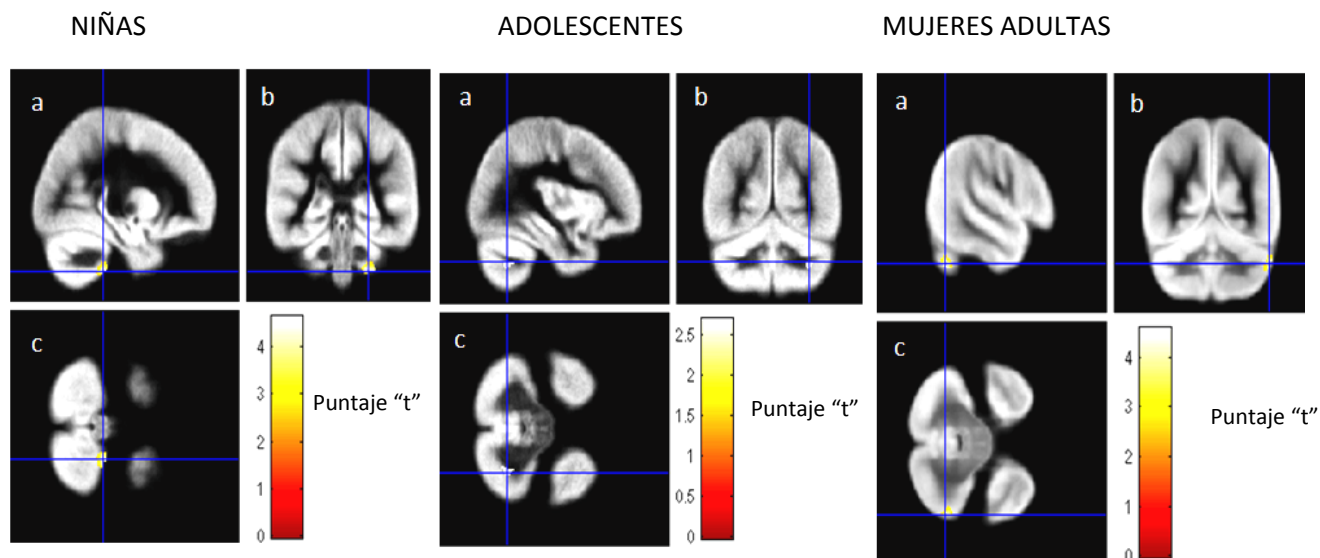
	SANOS No(%)	TDH No(%)	X <sup>2</sup> /Fisher,gl,p
DSM-IV/CIE-10			
COMORBILIDAD	1(5.0%)	5(25%)	Fisher:p=.091
T. DISFÓRICO PREMENSTRUAL	0(0%)	1(5%)	Fisher, p=1.00
T. POR ANSIEDAD G.	1(5%)	3(15%)	Fisher.p=.605
T. DEPRESIVO MAYOR (PASADO)	0(0%)	3(15%)	Fisher:p=.231
FOBIA ESPECÍFICA	0(0%)	1(5%)	Fisher,p=1.00
DISTIMIA (PASADO)	0(0%)	1(5%)	Fisher,p=1.00

Se encontró un mayor número de antecedentes familiares de TDAH en los sujetos con TDAH en la muestra de niños. No así en la muestra de adolescentes y de adultos. Los niños, adolescentes y adultos con TDAH, presentaron una mayor cantidad de problemas escolares, tanto académicos como conductuales. Se observaron mayores puntajes en las escalas de severidad de TDAH en niños adolescentes y adultos. No se observaron diferencias entre grupos en las mediciones de inteligencia. En las muestras de niños y adolescentes se pudo apreciar un mayor porcentaje de trastornos de conducta y negativista desafiante en los sujetos con TDAH.

#### 4. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE IMÁGENES CEREBRALES.

Los hallazgos más relevantes observados en el presente estudio fueron los siguientes:

1. Disminución de la densidad de la sustancia gris en el hemisferio derecho de sujetos femeninos en los tres grupos de edad estudiados (Figura 50). El volumen del segmento de sustancia gris que mostró diferencias en su densidad entre sujetos sanos y con TDAH, se correlacionó con las medidas clínicas de severidad del TDAH (Tabla 21). No se observaron diferencias en sujetos del sexo masculino.



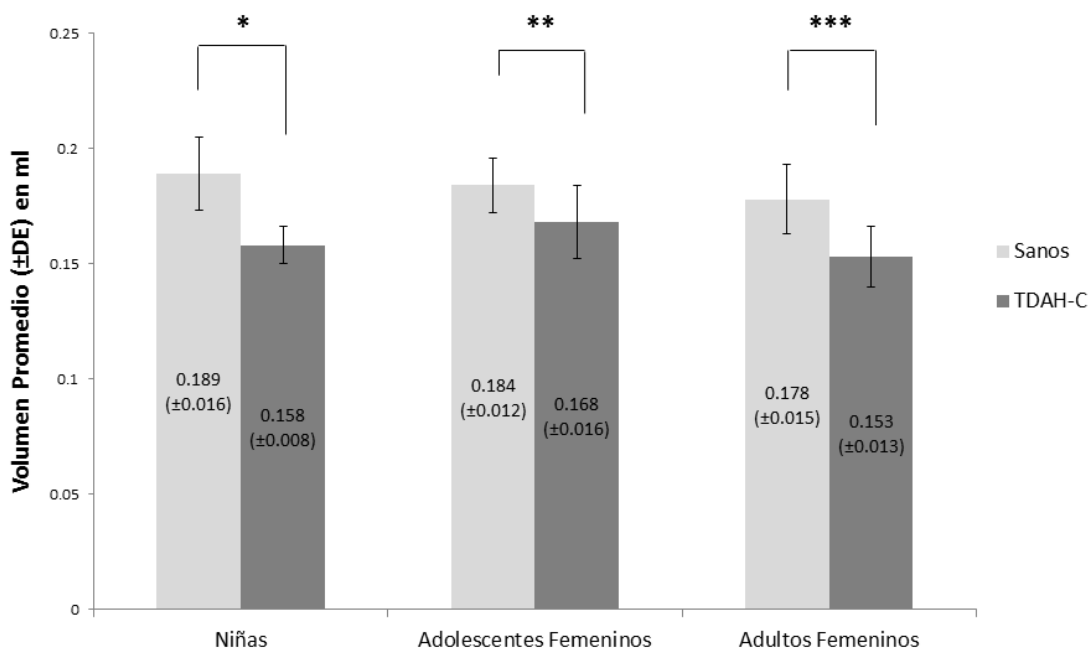
**Figura 50:** Mapa estadístico paramétrico que muestra las diferencias en la densidad de sustancia gris en el cerebelo derecho por grupo de edad, entre sujetos femeninos sanos y sujetos con TDAH de tipo combinado. El mapa estadístico está desplegado sobre un la imagen correspondiente de sustancia gris de un cerebro promedio en tres vistas a) sagital, b) coronal y c) axial. A la derecha la barra de color representa el valor de "t". Las líneas azules representan los ejes que definen las coordenadas de acuerdo al sistema MNI (Montreal Neurology Institute). Los ajustes para el contraste estadístico fueron las siguientes: Umbral de significancia (p)=0.01. Umbral de voxels=20. Los ajustes realizados para la corrección de volumen pequeño fueron: Radio de la esfera= 7 mm cuyo centro se localizó en la diferencia máxima entre grupos cuyas coordenadas de acuerdo al sistema MNI fueron: para niñas: X=26, Y=-36, Z=-50; para adolescentes: X=35, Y=-60, Z=-41; para mujeres adultas: X=54, Y=-59, Z=-38. La información estadística para cada diferencia y su localización fueron las siguientes: Para niños: p family wise error corrected ( $P_{FWE-corr}$ )= 0.005, False discovery rate corrected ( $P_{FDR-corr}$ )=4.64, t=4.64. Para adolescentes los resultados estadísticos fueron: pFWE-corr.=0.043, pFDR-Corr=0.015, t=2.69. Para adultos la pFWE-corr.=0.008, pFDR-Corr=0.005, t=4.59. (SPM Statistical Parametric Map, por sus siglas en inglés). T puntaje "t". (Niñas sanas n= 12 Vs. TDAH n=11; Adolescentes sanas n=10 Vs. 8 TDAH; Mujeres adultas sanas n=10 Vs. TDAH n= 10).

**TABLA 20: CORRELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN DE LOS SEGMENTOS DE SUSTANCIA GRIS LOCALIZADOS EN EL CEREBELO DERECHO Y LAS MEDIDAS CLÍNICAS EN LOS TRES GRUPOS DE EDAD.**

	NIÑAS	ADOLESCENTES	MUJERES ADULTAS
Número de criterios de inatención del DSM-IV	r= -0.647, p= 0.001	r= -0.522, p= 0.026	r= -0.656, p= 0.002
Número de criterios de hiperactividad del DSM-IV	r= -0.542, p= 0.005	r= -0.291, p= 0.241	r= -0.329, p= 0.157
Número de criterios de impulsividad del DSM-IV	r= -0.635, p=0.005	r= -0.533, p= 0.023	r= -0.644, p= 0.002
Número de criterios totales para TDAH del DSM-IV	r= -0.646, p=0.001	r= -0.476, p= 0.046	r= -0.632, p= 0.003
Puntaje total del FASCT-“A”	-----	-----	r= -0.450, p= 0.050
Puntaje total del FASCT-“O”	-----	-----	r= -0.476, p= 0.046

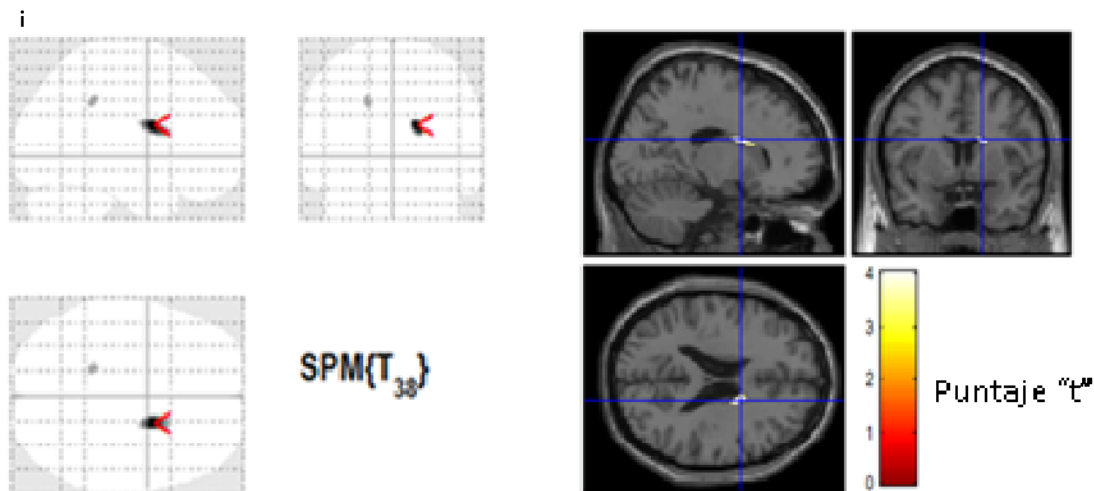
**DSM-IV:** Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales, cuarta edición. Asociación Psiquiátrica Americana. FASCT-“A”: Escala de tamizaje y severidad del TDAH para adultos versión autoaplicada. FASCT-“O”: Escala de tamizaje y severidad del TDAH para adultos versión observador. r= Coeficiente de correlación de Pearson.

**VOLUMENES DE LOS GRUPOS DE VOXELES QUE SE LOCALIZARON EN EL CEREBELO DERECHO Y QUE MOSTRARON DIFERENCIAS EN LA DENSIDAD DE SUSTANCIA GRIS.**

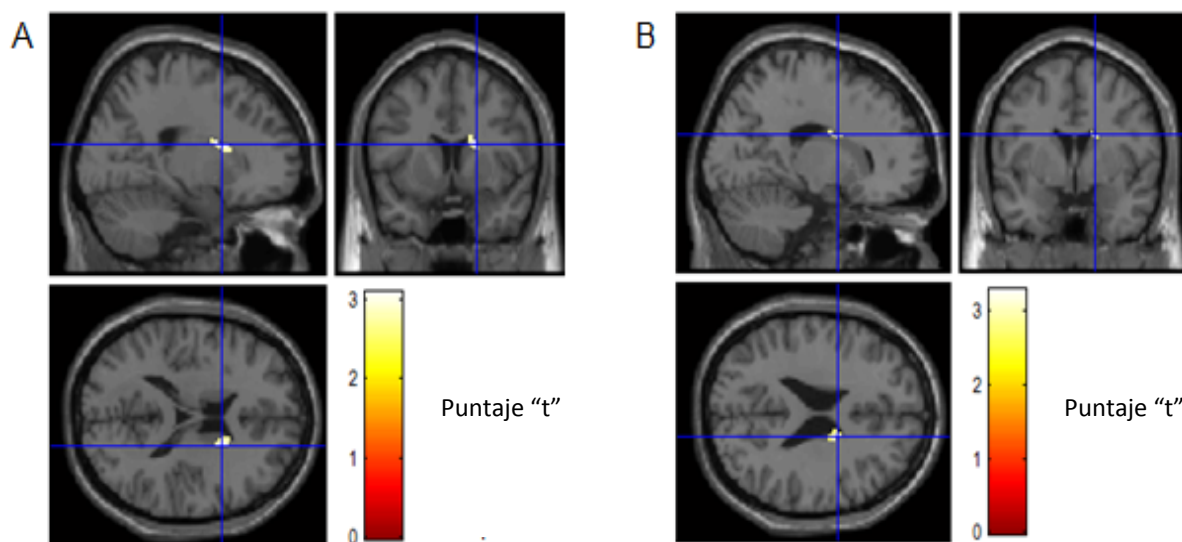


**Figura 51:** Comparación del volumen del segmento de sustancia gris del hemisferio cerebeloso derecho en donde el mapa estadístico paramétrico mostró diferencias de densidad entre sujetos femeninos sanos y con TDAH de tipo combinado (TDAH-C) en cada grupo de edad. \*t=3.63, gl=21, p=0.002; \*\*t=2.35, gl=16, p=0.032; \*\*\*t=3.75, gl=18, p=0.001.

- Disminución de la densidad de sustancia gris en el núcleo caudado derecho en adultos con TDAH. Cuando se realizó un análisis separado por sexo, se encontró el m



**Figura 52:** Mapa estadístico paramétrico (SPM, Statistical Parametric Mapping, por sus siglas en inglés) que muestra las diferencias en la densidad de sustancia gris en el núcleo caudado derecho entre 20 adultos sanos y 20 adultos con TDAH de tipo combinado. El mapa está desplegado sobre la imagen de un cerebro promedio en tres vistas: sagital, coronal y axial. El contraste SPM fue configurado con un valor umbral de “p”= 0.001, 20 voxeles contiguos y corrección para volumen pequeño con un radio de 10mm. Los resultados en las coordenadas MNI X=18mm, Y=6mm, y Z=22mm, fueron los siguientes:  $P_{FWE-corr} = 0.014$ ;  $P_{FDR-corr} = 0.004$ , Puntaje “t”=4.04, grados de libertad (gl)=38.



**Figura 53:** Mapa estadístico paramétrico (SPM, Statistical Parametric Mapping, por sus siglas en inglés) que muestra las diferencias en la densidad de sustancia gris en el núcleo caudado derecho entre 10 adultos sanos y 10 adultos con TDAH de tipo combinado en hombres (A) y en mujeres (B). El mapa está desplegado sobre la imagen de un cerebro promedio en tres vistas: sagital, coronal y axial. El contraste SPM fue configurado con un valor umbral de “p”= 0.01, 20 voxeles contiguos y corrección para volumen pequeño con un radio de 5mm. Para hombres, los resultados en las coordenadas MNI X= 21mm, Y= 9mm, y Z= 18mm, fueron los siguientes:  $P_{FWE-corr} = 0.047$ ;  $P_{FDR-corr} = 0.010$ , Puntaje “t”= 3.10, grados de libertad (gl)= 18. Para mujeres, los resultados en las coordenadas MNI X= 17mm, Y= 0mm, y Z= 25mm, fueron los siguientes:  $P_{FWE-corr} = 0.039$ ;  $P_{FDR-corr} = 0.017$ , Puntaje “t”= 3.30, grados de libertad (gl)= 18.

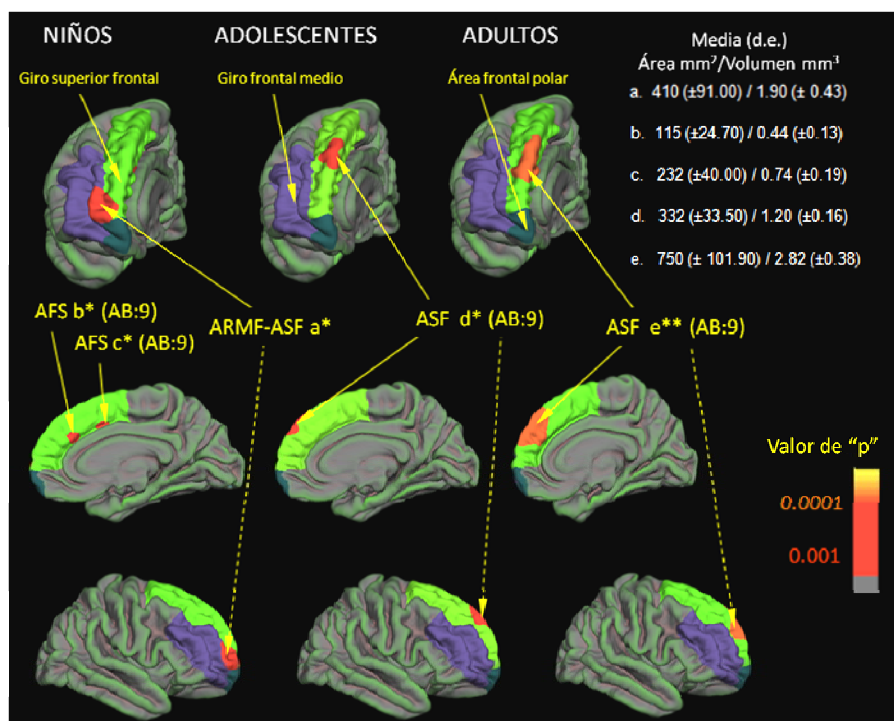


**TABLA 21: CORRELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN DE LOS SEGMENTOS DE SUBSTANCIA GRIS LOCALIZADOS EN EL NÚCLEO CAUDADO DERECHO Y LAS MEDIDAS CLÍNICAS EN LOS TRES GRUPOS DE EDAD.**

MEDIDA CLÍNICA	TIPO DE SÍNTOMAS/PUNTAJE TOTAL	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	SIGNIFICANCIA
Número de criterios del DSM-IV	Inatención Hiperactividad Impulsividad	$r_s = -0.35$ $r_s = -0.51$ $r_s = -0.37$	0.02 <0.001 <0.001
FASCT-“A”	PUNTAJE TOTAL DEL FASCT-“A”	$r = -0.49$	<0.001
FASCT-“O”	PUNTAJE TOTAL DEL FASCT-“O”	$r = -0.39$	0.01

DSM-IV: Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales, cuarta edición. Asociación psiquiátrica Americana. FASCT-“A”: Escala de tamizaje y severidad del TDAH para adultos versión autoaplicada. FASCT-“O”: Escala de tamizaje y severidad del TDAH para adultos versión observador.  $r$  = Coeficiente de correlación de Pearson,  $r_s$  = Coeficiente de correlación de Spearman.

- Una disminución del grosor cortical en el giro superior frontal derecho y en el área frontal medial rostral en los tres grupos de edad.



**Figura 53:** Localización y magnitud de las diferencias en el grosor cortical entre sujetos sanos y con TDAH de tipo combinado en tres grupos de edad. Abreviaturas: **ASF**: área superior frontal. **ARMF**=área rostral medial frontal, **AB: 9**: Área de Brodmann #9. \* $p=0.001$ ; \*\* $p=0.0001$  (Corregidas para múltiples comparaciones por el procedimiento de Montecarlo 10,000 iteraciones, umbral  $p=0.05$ ). Las letras **a, b, c, d** y **e** fueron asignadas a cada área en donde se encontraron diferencias entre ambos grupos, para distinguirlas entre sí. Los mapas de las diferencias del grosor cortical están proyectados sobre un cerebro promedio. La zona verde representa el giro superior

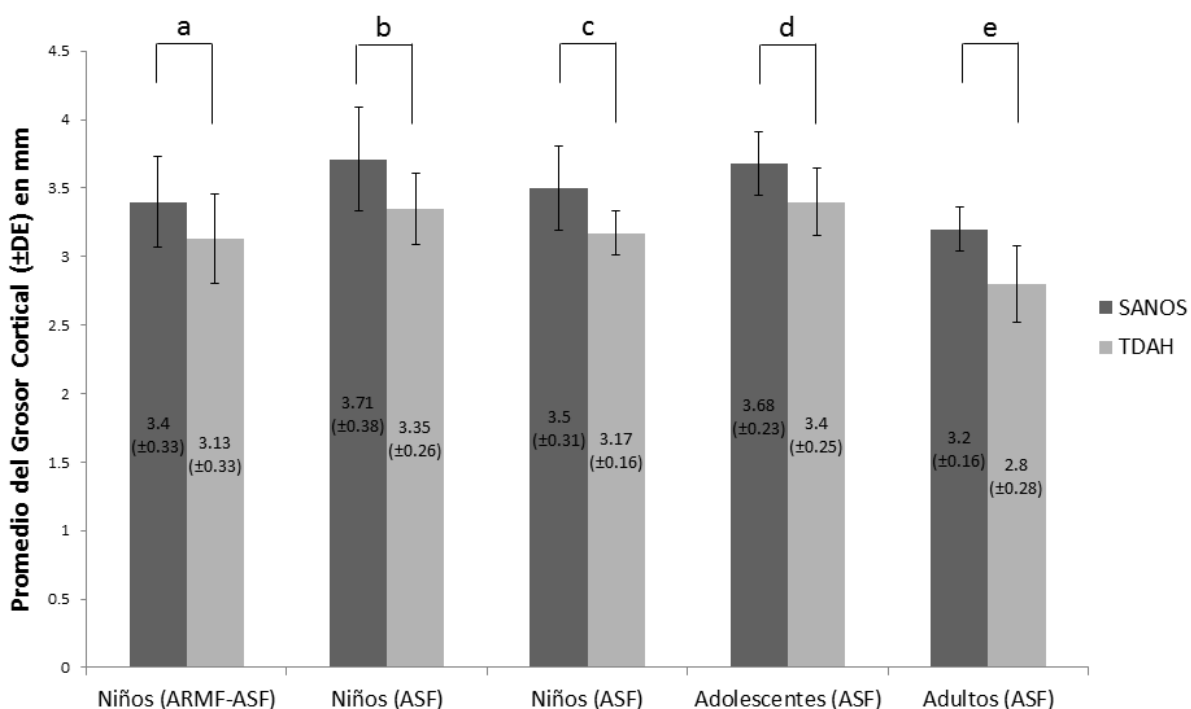
frontal. El área púrpura representa al giro frontal medio y el área verde oscura al área frontal polar, de acuerdo al etiquetado descrito por Desikan y cols. 2006.

**TABLA 22: COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR CORTICAL DE CADA REGIÓN DONDE SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ENTRE SUJETOS SANOS Y SUJETOS CON TDAH DE TIPO COMBINADO Y EL NÚMERO DE CRITERIOS DEL DSM-IV PARA TDAH.**

	NIÑOS			ADOLESCENTES	ADULTOS
	ARMF-SFA a	ASF b	ASF c	ASF d	ASF e
INATENCIÓN	$r_s = -0.666$ $p = 0.000$	$r_s = -0.664$ $p = 0.000$	$r_s = -0.613$ $p = 0.0000$	$r_s = -0.509$ $p = 0.001$	$r_s = -0.481$ $p = 0.002$
HYPERACTIVIDAD	$r_s = -0.626$ $p = 0.000$	$r_s = -0.628$ $p = 0.000$	$r_s = -0.572$ $p = 0.000$	$r_s = -0.369$ $p = 0.023$	$r_s = -0.630$ $p = 0.000$
IMPULSIVIDAD	$r_s = -0.559$ $p = 0.000$	$r_s = -0.559$ $p = 0.000$	$r_s = -0.471$ $p = 0.001$	$r_s = -0.348$ $p = 0.002$	$r_s = -0.404$ $p = 0.010$

Abreviaturas: **ASF**: área superior frontal. **ARMF**=área rostral medial frontal. Las letras **a, b, c, d** y **e** fueron asignadas a cada área en donde se encontraron diferencias entre ambos grupos, para distinguirlas entre sí.  $r_s$  = rho de Spearman.

**DIFERENCIAS EN EL GROSOR CORTICAL ENTRE SUJETOS TDAH DE TIPO COMBINADO Y SUJETOS SANOS EN CADA GRUPO DE EDAD**

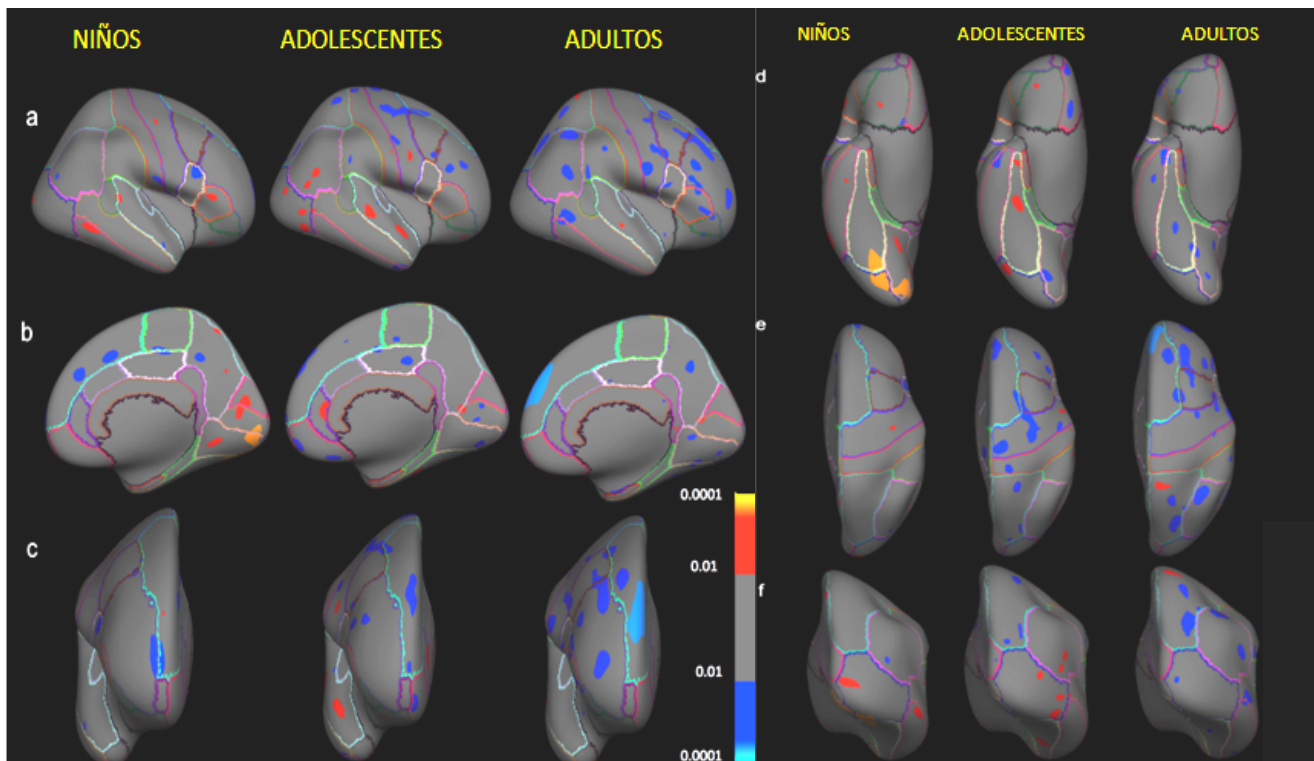


**Figura 54:** Comparación del grosor cortical entre sanos y con TDAH de tipo combinado (TDAH-C) en cada grupo de edad. **a:**  $t = 3.53$ ,  $gl = 41$ ,  $p = 0.001$ ; **b:**  $t = 3.55$ ,  $gl = 41$ ,  $p = 0.001$ ; **c:**  $t = 4.35$ ,  $gl = 41$ ,  $p = 0.001$ ; **d:**  $t = 3.56$ ,  $gl = 36$ ,  $p = 0.001$ ; **e:**  $t = 4.56$ ,  $gl = 38$ ,  $p = 0.0001$ . **ARMF-ASF**: área rostral medial frontal y área superior frontal. **ASF**: área superior frontal.

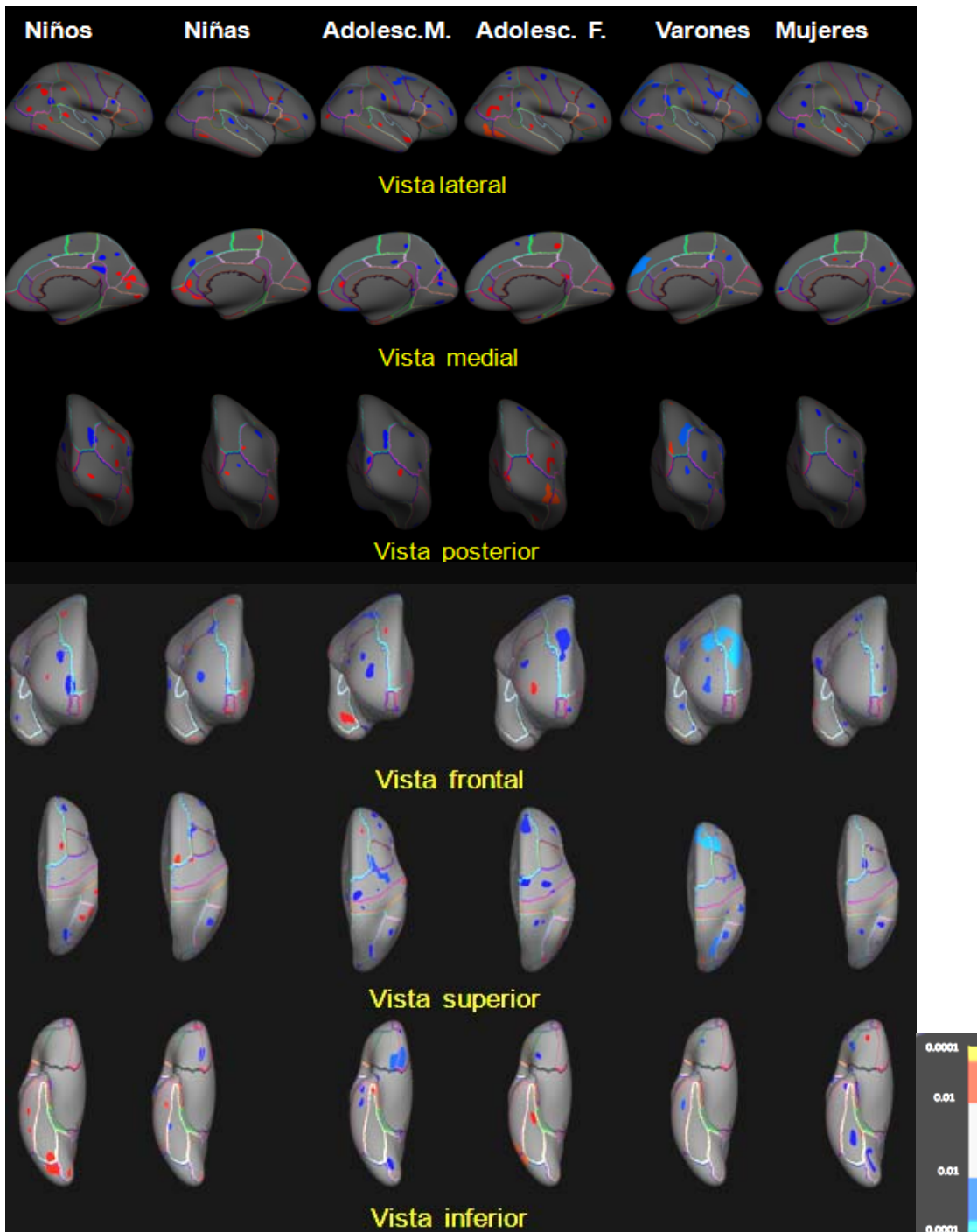


- Existen zonas de la superficie de la corteza cerebral en donde el grosor cortical es menor en niños con TDAH (sanos  $n= 21$  Vs. TDAH  $n=21$ ); adolescentes (sanos  $n= 20$  Vs. TDAH  $n=18$ ); y adultos (sanos  $n= 20$  Vs. TDAH  $n=20$ ).

Antes de aplicar la corrección para comparaciones múltiples, se encontraron diferencias entre grupos en ambos hemisferios pero, tras realizar dicha corrección, las diferencias se observaron exclusivamente en el hemisferio derecho y predominantemente en los lóbulos frontales y parietales. Estas diferencias son más notables en el grupo de adultos que en el grupo de adolescentes y niños. Por otro lado, existen zonas de la superficie de la corteza cerebral en donde el grosor cortical es menor en sujetos sanos. Estas zonas se localizan exclusivamente en el hemisferio derecho (tras la corrección para comparaciones múltiples) y predominantemente en el lóbulo occipital y temporal. Estas diferencias son evidentes en el grupo de niños y de adolescentes pero prácticamente no existen en el grupo de adultos.

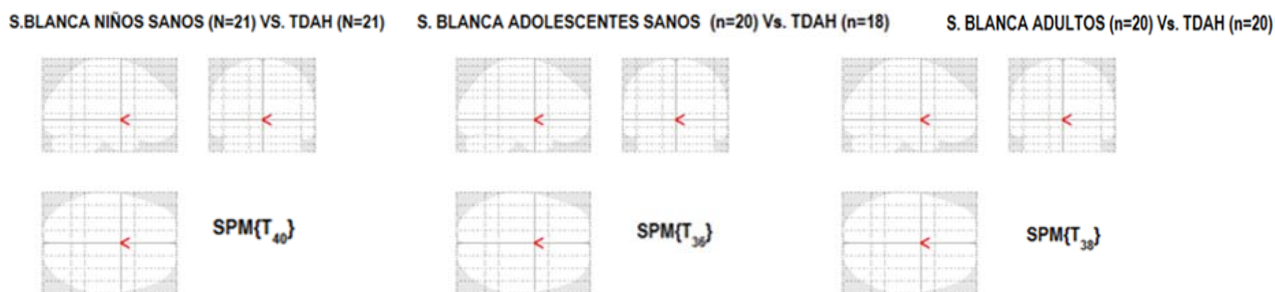


**Figura 55:** Regiones de la superficie cortical del hemisferio derecho por grupo de edad, donde el grosor cortical mostró diferencias estadísticas significativas entre los sujetos sanos y los sujetos con TDAH. En el panel de la derecha se muestran los resultados en vistas a) lateral) media y c) anterior. En el Panel de la izquierda se muestran los resultados en vistas d) inferior, e) superior y f) posterior. Las áreas de colores representan el valor de “p” codificado en la barra de colores en el centro. Las áreas azules representan las regiones corticales en donde el grosor cortical fue mayor en sujetos sanos que en sujetos con TDAH. Las áreas rojo-anaranjadas representan las regiones corticales en donde el grosor cortical fue mayor en sujetos con TDAH que en sujetos sanos.



**Figura 56:** Comparación de las diferencias en el grosor cortical entre ambos sexos en cada uno de los tres grupos de edad estudiados. Las áreas de colores representan el valor de “p” codificado en la barra de colores inferior derecha. Las regiones azules representan las áreas corticales en donde el grosor cortical fue mayor en sujetos sanos que en sujetos con TDAH. Las áreas rojas y anaranjadas representan las regiones corticales en donde el grosor cortical fue mayor en sujetos con TDAH que en sujetos sanos. Nótese las diferencias entre ambos géneros en cada grupo de edad en cuanto a la cantidad y la distribución de las diferencias del grosor cortical. Los niños tienen un mayor grosor cortical en áreas occipitales comparado con las niñas, pero éstas tienen una mayor área en donde el grosor cortical es mayor en las regiones frontales mediales. Las adolescentes femeninas tienen una mayor área en donde el grosor cortical es mayor en las regiones occipitales que los adolescentes masculinos quienes presentan una mayor disminución en el área orbital. Los varones adultos con TDAH tienen un mayor número de áreas localizadas en los lóbulos frontal y parietal en donde existe una disminución del grosor cortical, que las mujeres adultas.

5. No se observaron diferencias en la densidad ni en el volumen de la sustancia blanca entre sujetos sanos y con TDAH (Figura 56). En el grupo de niños sanos el promedio del volumen total de la sustancia blanca fue de 633.49 ( $\pm 19.92$ ) ml y para los niños con TDAH fue de 649.42 ( $\pm 14.56$ ) ml ( $t=-0.786$ ,  $gl=40$ ,  $p=0.437$ ). Para el grupo de adolescentes sanos el promedio del volumen total de sustancia blanca fue de 671.76 ( $\pm 15.78$ ) ml y para adolescentes con TDAH fue de 684.97 ( $\pm 17.03$ ) ml ( $t=-0.570$ ,  $gl=36$ ,  $p=0.579$ ). Finalmente, el promedio del volumen total de la sustancia blanca de los adultos sanos fue de 732.16 ( $\pm 14.28$ ) ml y el de los adultos con TDAH fue de 735.26 ( $\pm 12.84$ ) ml ( $t=-0.162$ ,  $gl=38$ ,  $p=0.872$ ). No se observaron diferencias significativas en el volumen de sustancia blanca en el hemisferio derecho ni en el izquierdo entre sujetos sanos y con TDAH en ningún grupo de edad.



**Figura 57:** Mapas estadísticos paramétricos (SPM Statistical Parametric Map, por sus siglas en inglés), que representan los resultados de la comparación de la densidad de sustancia blanca entre sujetos sanos y con TDAH. SPM Prueba “t” ( $gl$ ). 40 niños, 36 adolescentes, 38 adultos.

De los datos obtenidos se pueden resumir los siguientes resultados que, a nuestro juicio, son los más evidentes:

1. Disminución de la densidad de sustancia gris del hemisferio cerebeloso derecho en niñas, adolescentes femeninas y mujeres adultas con TDAH de tipo combinado.
2. Disminución de la densidad de sustancia gris del núcleo caudado derecho en adultos con TDAH de tipo combinado.
3. Disminución del grosor cortical en el lóbulo frontal derecho en niños, adolescentes y adultos con TDAH de tipo combinado.

4. Las regiones que mostraron ser diferentes en densidad o en grosor, se correlacionaron significativamente y en el sentido negativo con la severidad de la patología medida por el número de criterios de inatención, hiperactividad e impulsividad, así como en los puntajes de la escala "F.A.S.C.T." diseñada para adultos. Esto es: a menor densidad o grosor de dichas regiones mayor severidad de la sintomatología del TDAH.
  
5. Existen áreas del hemisferio derecho en donde el grosor cortical es menor en sujetos con TDAH que en sujetos sanos, pero también existen áreas en donde se presenta el fenómeno contrario. Las regiones en donde el grosor cortical es menor tienden a localizarse predominantemente en el lóbulo frontal. Esto es más evidente en la muestra de sujetos adultos. En la muestra de niños, el aumento del grosor cortical se localizó principalmente en la superficie medial del lóbulo occipital.
  
6. No se encontraron diferencias en la sustancia blanca entre sujetos sanos y con TDAH.

## CAPÍTULO 5

**DISCUSIÓN.**

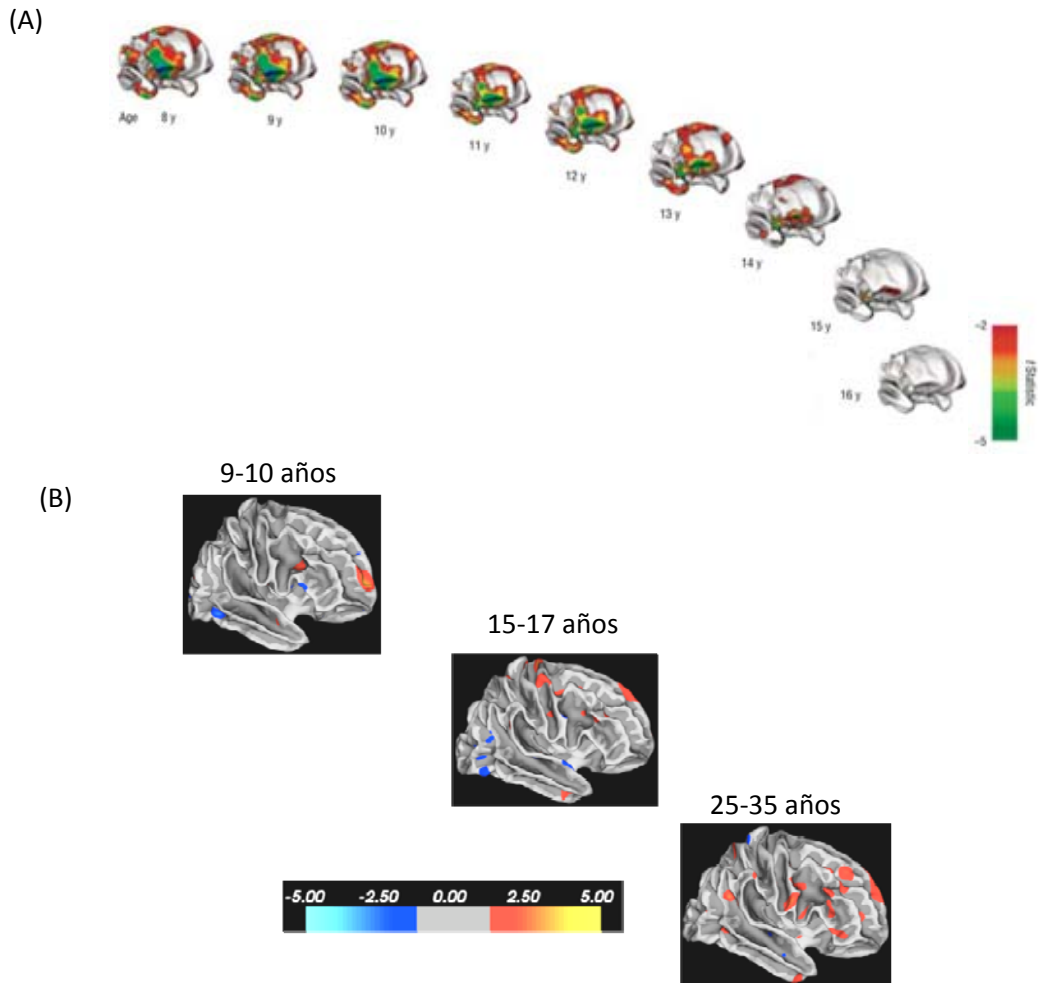
La discusión se presentará en tres secciones. En la primera se resumirán los resultados más importantes del presente trabajo, en la segunda se compararán los resultados obtenidos por otros grupos de investigación con los nuestros y en la tercera se harán algunas reflexiones sobre las implicaciones neurobiológicas de los mismos.

En el presente estudio se comparó la densidad de la sustancia gris y blanca y el grosor cortical entre sujetos sanos y con TDAH en tres grupos de edad por medio del uso de dos metodologías: Morfometría basada en voxels y análisis de superficie.

Nuestros hallazgos son consistentes con los resultados de diversos estudios publicados en la literatura, particularmente con aquellos que involucran más al hemisferio derecho que al izquierdo en el TDAH, así como con aquellos que refieren una disminución del volumen del núcleo caudado y del cerebelo <sup>36,37,38,72,73,81,82,85,107</sup>, pero no coinciden con otros trabajos en los cuales se ha reportado que las diferencias entre sujetos sanos y con TDAH en el grosor cortical y en el volumen del núcleo caudado y del cerebelo, desaparecen a medida que la edad avanza <sup>34,72,73, 105</sup>. Probablemente estas discrepancias puedan ser explicadas por las diferencias en la metodología entre los estudios tales como: la selección de pacientes y las variaciones entre las investigaciones en el control de las variables que influyen en la morfometría cerebral y en la técnica de medición.

Por ejemplo, en el estudio de Shaw y cols. publicado en el 2007 <sup>34</sup>, se incluyeron 105 niños con TDAH con un promedio de edad de 10.1 años y 103 controles sanos. Sólo el 64% de ellos tuvo un seguimiento clínico cuya duración promedio fue de 6 años. Aproximadamente al 50% de los participantes se les realizó un segundo o tercer estudio por IRM, se incluyeron pacientes predominantemente de raza blanca y negra y al menos el 62% de los sujetos fue tratado con estimulantes. Además, los participantes fueron divididos por el genotipo. En la figura 57 se comparan los resultados de esta investigación con nuestros resultados. Es evidente que, mientras en el estudio de Shaw P. y cols. (2007) las diferencias en el grosor cortical entre sujetos sanos y con TDAH disminuyen con la edad, nuestros resultados muestran lo contrario. Sin embargo, en la figura sólo se presenta la trayectoria del desarrollo del grosor cortical durante un periodo de 6 años y únicamente en sujetos portadores del alelo DRD<sub>4</sub>-7 del gen de receptor a dopamina, mientras que en nuestro trabajo los sujetos no fueron divididos por genotipo.

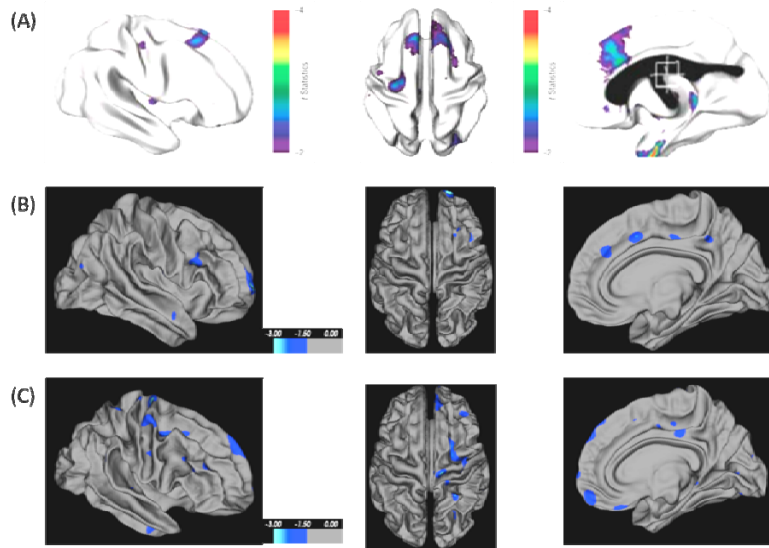
Es probable que los resultados de los dos estudios no sean comparables dado que en la muestra de esta tesis puede haber sujetos con diferentes genotipos a lo que se suma las diferencias de las muestras principalmente en cuanto a edad, género, tamaño de la muestra, uso previo de estimulantes y diseño del estudio (longitudinal Vs. transversal).



**Figura 57:** Comparación de los resultados del estudio de Shaw y cols. 2007<sup>34</sup> con los de esta tesis. En **(A)** se puede observar como en los sujetos con TDAH portadores del alelo  $DRD_4-7$  del receptor a dopamina, las diferencias del grosor cortical entre sujetos sanos y con TDAH, desaparecen con la edad. (Tomado de Shaw y cols. 2007). **(B)** En contraste, nuestros resultados muestran que las diferencias en el grosor entre sujetos sanos y con TDAH, se incrementan con la edad, pero nuestros datos no incluyen la tipificación del genotipo. La barra de color en **(A)** representa el valor de "t" para las comparaciones. La barra de colores de **(B)** representa el valor de "p" con base en logaritmo base 10. Un valor log de 2.5 es equivalente a un valor de  $p=0.003$ . En color rojo se muestran las áreas en donde el grosor cortical es mayor en sujetos sanos que con TDAH. En color azul se muestran las áreas en donde los sujetos con TDAH mostraron un grosor cortical mayor que en los sujetos sanos.

Por otro lado, nuestros resultados tienen coincidencias y diferencias con un trabajo publicado por otros autores<sup>104</sup>, quienes en un estudio longitudinal que incluyó a 163 niños con TDAH y 166 controles los cuales fueron evaluados durante 5.7 años, se observaron diferencias en el grosor cortical en ambos hemisferios, predominantemente en el lóbulo frontal. En contraste, nuestros resultados muestran diferencias entre ambos grupos únicamente en el hemisferio derecho, predominantemente en el lóbulo frontal.

En la figura 58 se muestran las similitudes y las diferencias entre ambos estudios. Las discrepancias pueden ser debidas a las diferentes metodologías y características de las muestras, dado que el estudio longitudinal <sup>104</sup> incluyeron a un mayor número de sujetos del sexo masculino que del sexo femenino y el 66% había sido tratado con estimulantes.



**Figura 58:** En la fila (A) se muestran los resultados publicados por Shaw P. y cols. en el 2006<sup>104</sup>. Se muestran las diferencias de grosor cortical entre niños sanos y con TDAH en vistas **laterales** del hemisferio derecho, superior (ambos hemisferios) y medial del hemisferio derecho. Puede observarse que la disminución del grosor cortical está localizada en los lóbulos frontales en ambos hemisferios tanto en la cara lateral del hemisferio derecho como en la superficie medial del mismo hemisferio. En la barra de colores se muestra el puntaje de la prueba “t”. En las filas (B y C) se muestran las regiones corticales en donde los sujetos con TDAH de nuestra investigación tuvieron un menor grosor cortical en el hemisferio derecho en los niños (B) y en los adolescentes (C). Las diferencias se localizaron predominantemente en el lóbulo frontal, tanto en su cara medial como lateral. La barra de colores indica el valor de “p” expresado en logaritmo base 10. Se puede notar que nuestros resultados discrepan con los obtenidos por Shaw y cols. 2006<sup>104</sup>, dado que nosotros no observamos diferencias en el hemisferio izquierdo. Fila (A) tomado de Shaw P. y cols. 2006<sup>104</sup>.

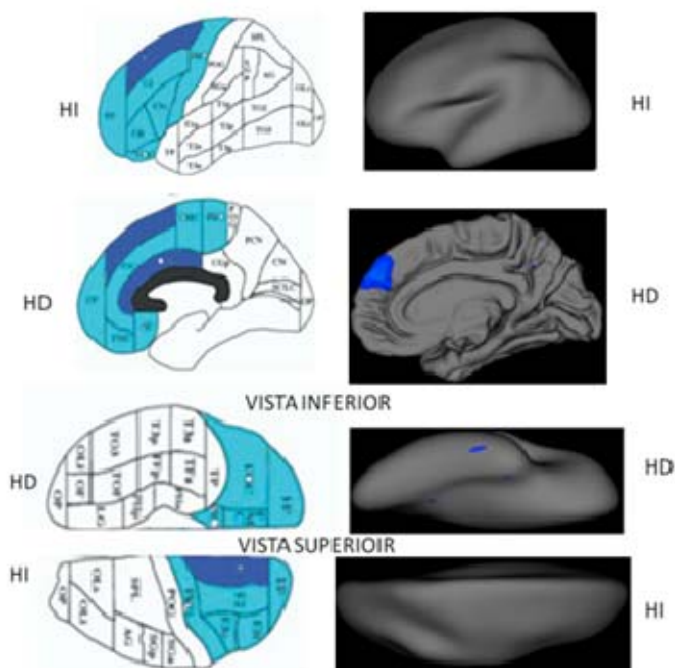
Las semejanzas y discrepancias de los resultados obtenidos en nuestro estudio con los de Seidman y cols. 2006<sup>38</sup> en sujetos adultos, se muestran en la figura 59. Las discrepancias pueden ser debidas a diferencias metodológicas y a las características de la muestra. Por ejemplo, el rango de edad de los sujetos incluídos en el estudio de Seidman y cols.<sup>38</sup> fue de 23-53 años para los controles y de 19 a 58 años para los sujetos con TDAH.

Además, en este estudio se incluyeron a sujetos tratados con estimulantes. En contraste, el rango de edad de nuestro estudio fue de 25-35 años y no se incluyeron a sujetos con tratamiento con estimulantes. En la metodología utilizada por Seidman y cols.<sup>38</sup> para calcular los volúmenes corticales se emplearon métodos semi-automatizados que dividen la corteza cerebral en 48 unidades de parcelación (UP). El volumen se calculó multiplicando el área por el grosor de cada UP en cada corte.



Finalmente, se sumaron los valores de volumen cortical de cada UP en todos los cortes para obtener el volumen cortical final de cada UP en cada sujeto. Esto es un método distinto al análisis de superficie utilizado en el presente estudio, el cual calcula la diferencia entre el límite de la sustancia blanca y el límite de la sustancia gris para 40,000 puntos de la corteza cerebral.

Cabe aquí mencionar que las mediciones del grosor cortical utilizando el método empleado en el presente trabajo han sido contrastadas con mediciones realizadas en cerebros obtenidos de sujetos post mortem, encontrándose que las diferencias entre ambas no son mayores que 0.1 mm<sup>138</sup>.



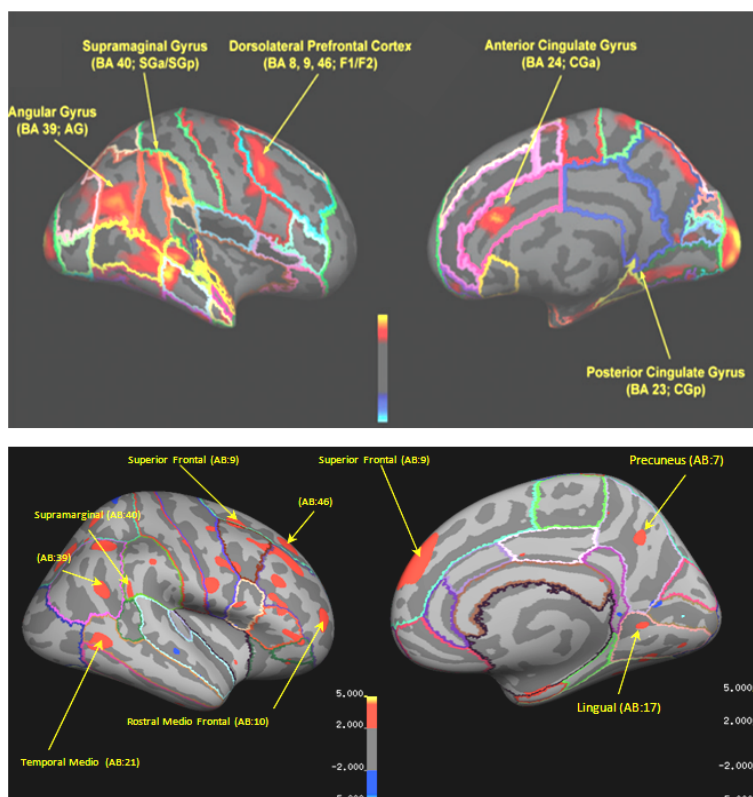
**Figura 59:** En la columna de la izquierda se muestran los resultados, en forma de mapa estadístico, de las diferencias en el volumen cortical obtenido por el estudio publicado por Seidman y cols. en el 2006<sup>38</sup>. En esta columna se representa la parcelación cortical. La disminución del volumen cortical en sujetos adultos con TDAH con respecto a los controles se muestra en color azul, pero sólo las áreas que alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa, aparecen en color azul más oscuro. Estas regiones corresponden a la corteza frontal superior izquierda ( $p=0.046$ ) y a la parte anterior del giro del cíngulo derecho ( $p=0.029$ ). En la vista inferior del hemisferio derecho se observaron reducciones en el volumen cortical en sujetos con TDAH pero no alcanzaron diferencias significativas (azul claro). En contraste, en la columna de la derecha se muestran nuestros resultados. Se puede apreciar que a diferencia del estudio de Seidman y cols.<sup>38</sup>, nosotros no observamos ninguna diferencia en el grosor cortical en el hemisferio izquierdo en nuestra muestra de adultos. En concordancia con el estudio de Seidman y cols.<sup>38</sup>, nuestros datos muestran una disminución del grosor cortical en la región que corresponde al giro frontal derecho ( $p= 0.001$ ). Finalmente, una coincidencia entre ambos estudios es que no se encontraron diferencias en el grosor cortical en la región frontal inferior del hemisferio derecho. Abreviaturas: HI=hemisferio izquierdo, HD=hemisferio derecho. Columna de la izquierda tomada de Seidman y cols. 2006<sup>38</sup>.



Por otro lado, en la figura 60 se observan las coincidencias y diferencias entre nuestros resultados y los publicados por Makris y cols. (2007)<sup>36</sup>. Primeramente, estos autores encontraron diferencias entre sujetos adultos sanos y con TDAH en el hemisferio izquierdo, mientras que nosotros no observamos tales diferencias.

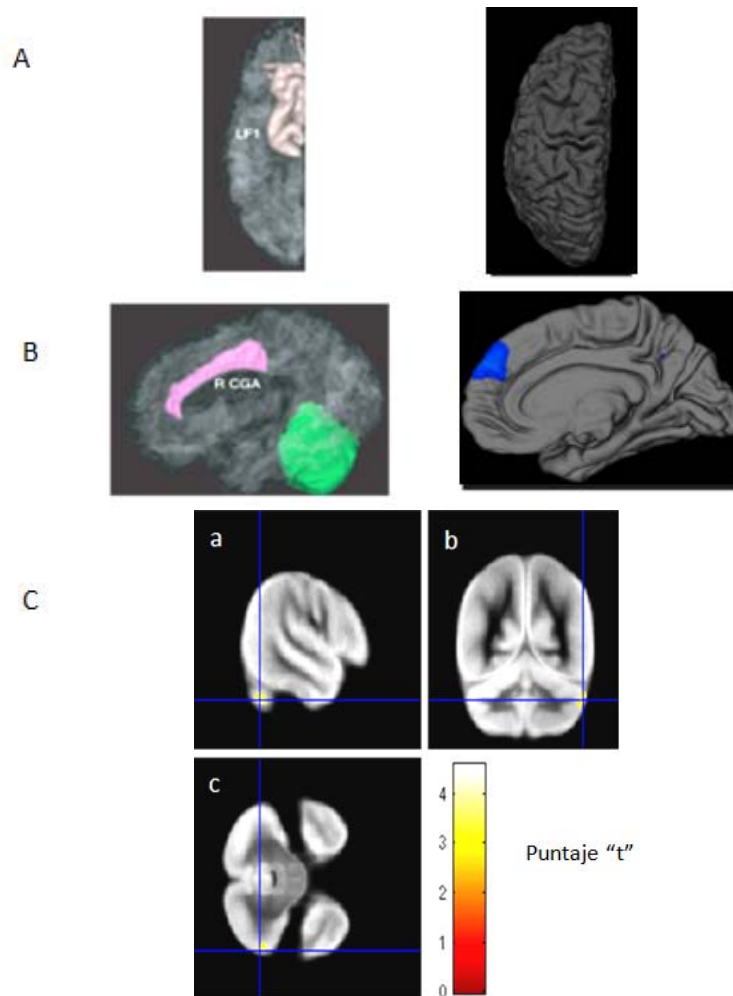
Las principales semejanzas entre nuestros hallazgos y los publicados por Makris y cols. en el 2007<sup>36</sup>, es que en el hemisferio derecho observamos una disminución del grosor cortical en los giros angular (área de Brodmann:39) y supramarginal así como en el área 9 de Brodmann (AB). Sin embargo, nosotros no encontramos una disminución del grosor cortical en el cíngulo anterior ni posterior.

Estas discrepancias pueden ser debidas a las diferencias en las características de las muestras de sujetos utilizadas por Makris y cols.<sup>36</sup> y nuestro trabajo. El promedio de edad en años de los sujetos que participaron en el estudio de Makris y cols.<sup>36</sup> fue de 34.8 ( $\pm 2.5$ ) para los controles sanos y de 38.0 ( $\pm 2.2$ ) para los sujetos con TDAH, mientras que en nuestro estudio el promedio de edad fue de 27.5 ( $\pm 2.6$ ) para los controles sanos y de 28.9 ( $\pm 4.01$ ). Además, incluyeron a sujetos con abuso de sustancias y transtornos del aprendizaje. Por último, no realizaron una corrección para comparaciones múltiples. Estas diferencias pueden dar cuenta de las discrepancias encontradas entre ambos trabajos.



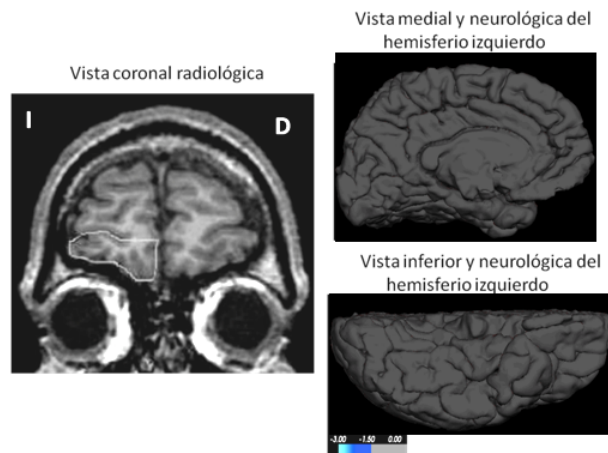
**Figura 60:** En el panel superior se muestran los resultados del hemisferio derecho obtenidos por Makris y cols.<sup>36</sup> en donde se comparó el grosor cortical entre adultos sanos y con TDAH. En el panel inferior se muestran los resultados del presente trabajo en la muestra de adultos. Se observan coincidencias y discrepancias. La principal discrepancia es que en el estudio de Makris y cols.<sup>36</sup> se encontraron diferencias entre sujetos sanos y con TDAH en ambos hemisferios. En nuestro trabajo, tras la corrección para comparaciones múltiples, se encontraron diferencias únicamente en el hemisferio derecho. Sin embargo, existen algunas coincidencias entre las dos investigaciones. En ambas los sujetos con TDAH mostraron un menor grosor cortical en las áreas superior frontal (AB:9), giro angular (AB:39), giro supramarginal (AB:40) así como en la corteza dorsolateral prefrontal (AB:46). No obstante, en el estudio de Makris y cols.<sup>36</sup> se encontraron diferencias en el grosor cortical en el giro del cíngulo en sus partes anterior y posterior, mientras que en nuestro trabajo no se encontraron tales diferencias. Nótese que en el estudio de Makris y cols.<sup>36</sup> se utilizó el atlas del Instituto Tecnológico de Montreal, mientras que en el nuestro se utilizó el atlas de Desikan y cols.<sup>150</sup>. Las barras de colores indican la significancia expresada en logaritmo base 10.

En la figura 61 se presenta un contraste entre los hallazgos reportados por Biederman y cols. en el 2008<sup>39</sup> y los encontrados en el presente trabajo. Cabe aquí mencionar que los sujetos utilizados en el estudio de Seidman y cols.<sup>38</sup> y en el estudio de Biedermann y cols.<sup>39</sup> fueron los mismos. En el estudio de Biederman y cols.<sup>39</sup> se incluyeron a dos sujetos más a la muestra de sujetos utilizada por Seidman y cols.<sup>38</sup>. Por esta razón, las consideraciones sobre las diferencias en la metodología y en las características de las muestras entre los trabajos de Seidman y cols.<sup>38</sup> y de Biedermann y cols.<sup>39</sup> y el presente estudio son idénticas.



**Figura 61:** Comparación de los resultados de Biederman y cols. 2008<sup>39</sup> y los resultados del presente trabajo. Como puede observarse en **(A)**, a la izquierda se muestra una reducción de volumen del giro frontal superior izquierdo (LF1) encontrada por Biederman y cols.<sup>39</sup> y a la derecha aparecen los resultados obtenidos en el presente trabajo. Nótese que en este estudio no se encontró ninguna diferencia entre los sujetos adultos sanos y con TDAH en el hemisferio izquierdo. En **(B)** se observa en la columna izquierda una reducción del volumen del giro del cíngulo derecho (región de color rosa) y del cerebelo (región de color verde) del mismo lado en los sujetos con TDAH (Biederman y cols. 2008)<sup>39</sup>. En contraste, a la derecha, aparece la cara medial del hemisferio derecho en donde se nota que en nuestro trabajo no se encontró ninguna diferencia en el grosor cortical del giro del cíngulo entre adultos sanos y con TDAH. Finalmente, en **(C)** aparece la disminución del volumen de la corteza cerebelosa en sujetos adultos femeninos con TDAH utilizando la morfometría basada en voxels con el algoritmo DARTEL. (a) vista lateral, (b) vista coronal y (c) vista axial. La barra de colores representa el puntaje “t”. Las figuras A y B fueron tomadas de Biederman J. y cols.<sup>39</sup>.

Finalmente, en un estudio publicado por Hesslinger y cols. en el 2002<sup>37</sup>, se comparó el volumen de la región orbital entre 17 sujetos adultos masculinos sanos y 8 con TDAH, quienes nunca habían sido medicados. El promedio de edad en años de los sujetos sanos fue de 30.2 ( $\pm 4.4$ , rango 21-39 años) y de los sujetos con TDAH fue de 31 ( $\pm 4.4$ , rango: 10-40 años). La región fronto-orbital fue medida manualmente y los autores reportaron un coeficiente de correlación entre las medidas entre los dos operadores como índice de confiabilidad de la medición de 0.96. Se observó que los sujetos con TDAH presentaron una disminución del volumen de la región fronto-orbital izquierda de aproximadamente 2 cm<sup>3</sup>. No encontraron diferencias en el volumen cerebral total ni en el volumen de la región fronto-orbital derecha. En nuestro estudio tuvimos resultados diferentes a los reportados por Hesslinger y cols.<sup>37</sup>, quienes encontraron una diferencia en el volumen de la región orbital izquierda (Figura 62). No obstante, en el trabajo de Hesslinger y cols.<sup>37</sup>, se midió tanto la materia gris como la blanca y en nuestro estudio se cuantificó únicamente el grosor de la sustancia gris.

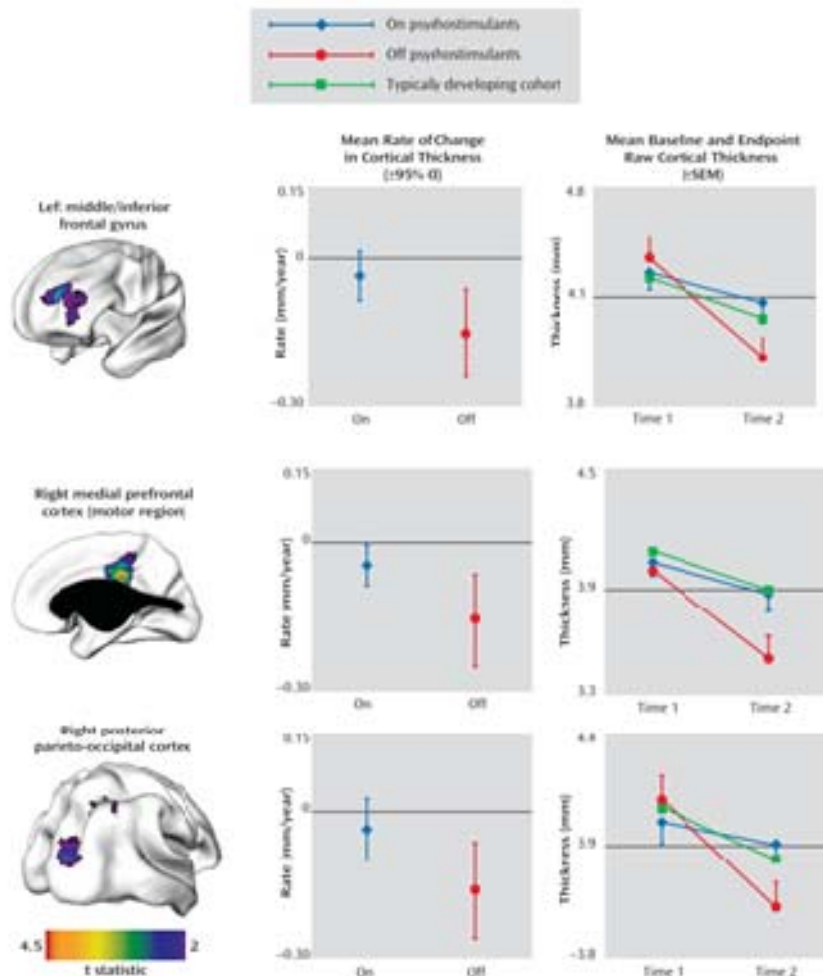


**Figura 62:** A la derecha se muestra la selección de la región orbital en el estudio publicado por Hesslinger y cols.<sup>37</sup> realizado en sujetos masculinos sanos y con TDAH. A la derecha aparece el mapa obtenido en el presente estudio, donde no se encontraron diferencias en el grosor cortical en una submuestra del total de los participantes en el presente trabajo, la cual incluyó a 10 sujetos masculinos sanos y 10 sujetos masculinos con TDAH. La barra de color inferior significa el valor de “p” expresado en logaritmo base 10. Se observa que no se encontraron diferencias significativas en el GC del hemisferio izquierdo.

Los resultados de los estudios longitudinales estructurales realizados en niños y en adolescentes<sup>34,104</sup> muestran discrepancias importantes con nuestros hallazgos. Tales estudios describen un retraso y no una desviación en el desarrollo del grosor cortical en los sujetos con TDAH, es decir, a medida que la edad avanza las diferencias en el grosor cortical entre niños y adolescentes sanos y con TDAH desaparecen, esto ocurre alrededor de los 16 años.

Sin embargo, tales publicaciones tienen sus propios problemas:

1. Sólo han estudiado pacientes hasta la edad de 18 años; es decir no se han incluido a sujetos adultos.
2. Han evaluado principalmente a sujetos del sexo masculino.
3. Se han incluido a pacientes que han sido tratados con estimulantes, lo que puede afectar el grosor cortical del cerebro como lo han demostrado los estudios de Shaw y cols.<sup>105</sup> (Figura 63).



**Figura 63:** Diferencias en la proporción de crecimiento cortical entre adolescentes con TDAH que tomaron estimulantes y aquellos que no lo tomaron. Los modelos de cerebros que se observan en la columna de la derecha muestran las regiones en donde se encontraron diferencias en la proporción del crecimiento cortical. En la columna de en medio se observa la proporción del cambio del grosor cortical en estas regiones. La columna de la derecha se muestran los valores basales y finales del grosor cortical para ambos grupos así como los valores de adolescentes normales. Se puede apreciar el efecto de los estimulantes sobre el grosor cortical. Tomado de Shaw y cols.<sup>105</sup>

4. En muchos de estos trabajos se reportó una proporción importante de casos perdidos, por lo que las mediciones longitudinales constituyen estimaciones matemáticas basadas en un solo estudio de IRM y no mediciones reales.

Más allá de las diferencias metodológicas, las discrepancias encontradas entre diversas investigaciones incluida la nuestra, pueden ser debidas también a otros factores que influyen en el crecimiento y tamaño del encéfalo, ya que el neurodesarrollo está influenciado por diversas causas.

Dado que los hallazgos de los estudios estructurales realizados en muestras de pacientes que sufren TDAH son muy heterogéneos, es posible que la variabilidad inherente al desarrollo del cerebro humano, las limitaciones de los métodos de procesamiento de imágenes de IRM, la variabilidad de los diseños metodológicos (ej. longitudinales vs transversales), los tamaños de muestra, la selección adecuada de los sujetos enfermos y controles, la falta de estudios realizados con múltiples metodologías (estudios multimodales utilizando IRM estructural, estudios citoarquitectónicos y electrofisiológicos) capaces de medir la morfología y la función simultáneamente en el mismo sujeto, son todas ellas causas de los hallazgos tan divergentes sobre la morfología de ésta y otras patologías psiquiátricas.

Por tanto, a nuestro juicio, en este momento no es posible obtener conclusiones definitivas y completas del mecanismo fisiopatológico y de las estructuras involucradas que dan cuenta del TDAH. Sin embargo, los hallazgos del presente estudio sugieren que los circuitos que incluyen a la corteza frontal, a los núcleos de la base y al cerebelo, muy probablemente juegan un papel importante en la fisiopatología del TDAH como lo han sufrido diversos autores <sup>2,26,55,56,57,58,59,60,61,74,111</sup>.

En el presente trabajo los niños con TDAH presentaron una corteza occipital más gruesa que lo normal (figura 55), lo que hipotéticamente los conduce a sobre-analizar la información visual cotidiana y, por tanto, ser fácilmente distraídos de cualquier actividad en curso por estímulos periféricos que otros niños considerarían imperceptibles o poco llamativos. Es aquí donde, según mi criterio, comienza el TDAH, que conforme evoluciona, impide que otras regiones corticales que normalmente madurarían y se engrosarían no lo hagan. De esta forma, en los sujetos con TDAH adolescentes y adultos, las cortezas frontal y parietal (figura 55) presentan un déficit en el neurodesarrollo y por ende son las más delgadas.

En cuanto a las características de la sustancia blanca, en el presente trabajo no se encontró ninguna diferencia entre los sujetos sanos y con TDAH en ningún grupo de edad. Probablemente, el estudio de la sustancia blanca con otra metodología tal como la tractografía, sea más adecuada para examinar las diferencias de sustancia blanca en esta y otras patologías.

Por otra parte, existen evidencias que sugieren que esta patología puede ser el resultado de una alteración en el desarrollo cerebral. Entre estas evidencias se pueden mencionar la aparición de la sintomatología en edades tempranas<sup>1</sup>, el hecho de que existan factores de riesgo para sufrir esta enfermedad tales como factores genéticos<sup>14,16</sup> y perinatales<sup>119</sup>, influencias ambientales durante la infancia<sup>2</sup> y la persistencia de anomalías cerebrales estructurales en individuos adultos<sup>38,111</sup>.

Los procesos neurobiológicos involucrados en el desarrollo de los circuitos neuronales que subyacen a las funciones cognitivas involucradas en la sintomatología del TDAH como la memoria de trabajo, la atención, la autorregulación de la conducta y las funciones ejecutivas, son susceptibles a influencias genéticas y ambientales como infecciones, sustancias o hipoxia <sup>157</sup>.

En la 4ª semana de gestación inician una serie de eventos celulares complejos, dinámicos, secuenciales y temporalmente traslapados, los cuales están genéticamente determinados, epigenéticamente dirigidos y ambientalmente influenciados <sup>157</sup>. Alrededor de la semana 12 de gestación, las neuronas recién formadas migran hacia la superficie más externa del tubo neural para formar la placa cortical.

Existen células gliales que sirven de andamio para que las neuronas puedan transitar desde la zona ventricular hasta la placa cortical. La correcta migración de las neuronas depende de un conjunto complejo de interacciones entre las neuronas y las células de la glía el cual termina alrededor de la semana 29 de gestación <sup>158</sup>. Errores en la migración neuronal pueden producir alteraciones morfológicas y cognitivas como la lisencefalia y el retardo mental <sup>159</sup>.

Es probable que una mutación de los genes que codifican a las proteínas que forman el citoesqueleto de las células de la glía, pueda alterar el proceso de migración neuronal <sup>157</sup>. La molécula de adhesión celular conocida como L1 juega un papel importante en la migración y en la diferenciación neuronal <sup>160</sup>. Una mutación en el gen que codifica a esta proteína causa retraso mental, agenesia del cuerpo calloso, afasia e hidrocefalia <sup>161</sup>. El alcohol altera la función de la molécula L1, lo que contribuye al síndrome de alcohol fetal <sup>162</sup>.

Una vez completada la migración, se inicia un proceso en donde las neuronas extienden sus axones y dendritas para establecer sinapsis con otras neuronas, tal proceso es conocido como sinaptogénesis el cual inicia alrededor de la semana 18 de gestación y persiste hasta la adultez <sup>163</sup>. Este proceso depende de la ayuda de las células de la glía <sup>157</sup>. Hacia la semana 32 el proceso de desarrollo de la corteza cerebral producto de la migración, la sinaptogénesis y el refinamiento de las conexiones sinápticas, produce que la corteza cerebral posea una estructura laminar similar a la observada en el adulto <sup>164</sup> y contiene aferencias de los sistemas principales de neurotransmisión <sup>165</sup>, así como una diversidad de tipos celulares gliales y neuronales, incluyendo a las neuronas piramidales espinosas excitatorias y a las interneuronas inhibitorias <sup>166</sup>. El número de neuronas alcanza su máximo a las 28 semanas de gestación, pero debido a un proceso denominado apoptosis o “muerte celular natural”, sólo la mitad de ellas sobreviven hacia el final de la adolescencia.

La apoptosis depende de la actividad sináptica y de factores tróficos gliales y neuronales <sup>167</sup>. La mielinización inicia alrededor de la semana número 28 de gestación y persiste hasta la adultez <sup>165</sup>. Las células de la glía intervienen en la migración neuronal, regulan la composición del medio ambiente extracelular de las neuronas, modulan las conexiones sinápticas y producen la mielina <sup>157</sup>.

Los oligodendocitos son particularmente sensibles a la hipoxia o a la isquemia perinatal, lo cual puede alterar el funcionamiento de los tractos frontales y temporales y producir retraso mental o parálisis cerebral <sup>168</sup>. La exposición a toxinas, drogas, deficiencias nutricionales y prematuridad, pueden alterar la mielinización y predisponer a problemas cognitivos <sup>157</sup>.

A pesar de que la neurogénesis cortical y la migración neuronal continúan durante el periodo postnatal <sup>169</sup>, la mielinización y la expansión de la glía, son responsables del crecimiento cerebral durante los primeros años de la vida <sup>170</sup>. La desnutrición disminuye el tamaño cerebral en la infancia y produce efectos adversos en el desarrollo de los circuitos neuronales <sup>171</sup>. Por otro lado, el crecimiento acelerado durante la infancia es una manifestación temprana de diversas patologías como el autismo <sup>172</sup>. Los hallazgos obtenidos a través de IRM en niños autistas, muestran una expansión tanto de sustancia gris como de la sustancia blanca <sup>173</sup>.

Estos hallazgos pueden indicar la persistencia de sinapsis y de mielina anormalmente exuberantes o una reducción en el proceso de apoptosis y patrones anómalos de conexiones cerebrales <sup>174, 175</sup>. En el presente trabajo se observó un incremento del grosor cortical en la región occipital de los niños con TDAH. Es probable que esto se deba a un defecto en la apoptosis y a la presencia de un número anormalmente alto de sinapsis en esta región cortical.

El crecimiento de la sustancia gris cortical continúa durante los primeros años de la vida. Durante este periodo se produce una arborización de las células piramidales y de las interneuronas inhibitorias <sup>176</sup>. La eliminación de axones, dendritas y sinapsis así como la apoptosis, constituyen procesos que limitan y afinan el desarrollo de los circuitos cerebrales <sup>177,178</sup>. El proceso de “poda” de las prolongaciones neuronales inicia a finales de la gestación y se torna progresivamente más activo en el periodo postnatal. Tras el nacimiento, las áreas sensoriales y motoras experimentan un intenso proceso de “poda”.

Posteriormente el pico máximo de este fenómeno se presenta en las áreas de asociación, el cuerpo calloso y regiones relacionadas a funciones mentales superiores como por ejemplo el lóbulo frontal <sup>157</sup>. Al igual que la “poda” de las prolongaciones neuronales, el refinamiento y modelamiento de las sinapsis, la plasticidad sináptica es un proceso clave en la reorganización y refinamiento de los circuitos neurales. La plasticidad sináptica se refiere al conjunto de mecanismos dependientes de la actividad de la sinapsis, que median el fortalecimiento y la debilitación de las conexiones entre neuronas <sup>179</sup>. La actividad de una sinapsis produce una potenciación o una depresión de la comunicación entre neuronas y también determina si la potenciación o la depresión serán transitorias o permanentes <sup>180</sup>. La potenciación y la depresión a largo plazo son procesos activos que dependen de la actividad eléctrica. En el síndrome del X frágil, la causa genética más común de retardo mental, se piensa que existe una anomalía en el gen Fmr1 la cual altera los procesos de potenciación y depresión a largo plazo. Este hecho pone de manifiesto que la plasticidad sináptica está gobernada en parte por factores genéticos <sup>181</sup>.

El desarrollo de la corteza visual depende de la potenciación y de la depresión a largo plazo, así como de la “poda” de las prolongaciones neuronales, las cuales están reguladas por la actividad de las células de la retina<sup>182</sup>. Si la actividad de estas células es débil, las sinapsis de la corteza visual son eliminadas, pero si la actividad es fuerte, esto propicia el desarrollo de la corteza visual<sup>183</sup>. Nosotros hipotetizamos que la falta de atención puede producir alteraciones en la cantidad y en la calidad de los estímulos visuales que ingresan a la retina lo cual altera los procesos de potenciación y depresión a largo plazo así como de la “poda” de las prolongaciones neurales que dependen de la actividad de la retina. Por ello es que en el presente trabajo, observamos un engrosamiento anormal de la corteza visual primaria en la muestra de niños con TDAH.

Si las cataratas congénitas o el estrabismo no son corregidos antes de los 6-7 años, se produce un deterioro irreversible de la corteza visual<sup>184</sup>. Esto pone de manifiesto la existencia de periodos de tiempo en los cuales el desarrollo de la corteza cerebral es especialmente vulnerable a la falta de estímulos provenientes del medio ambiente, los cuales son necesarios para el desarrollo normal de los circuitos neurales. Si estos estímulos no son recibidos durante estos periodos críticos del desarrollo, el potencial funcional de estos circuitos se pierde para siempre<sup>185</sup>. Esto podría explicar la presencia más allá de la infancia, de las anomalías anatómicas y de la sintomatología en sujetos con TDAH que observamos en el presente estudio.

A la edad de 2 años la formación de prolongaciones neurales y la sinaptogénesis adquiere un ritmo más rápido, para posteriormente alcanzar una meseta en donde el ritmo de crecimiento es más lento<sup>186</sup>. Se piensa que esta meseta es el resultado de los efectos contrarios producidos por la “poda” de procesos neurales y una disminución de la formación de sinapsis<sup>157</sup>. La densidad sináptica alcanza su pico primero en las áreas sensoriales, seguido de las áreas de asociación y posteriormente en la corteza frontal<sup>183</sup>. El metabolismo cerebral se incrementa al doble del observado en el adulto a la edad de 4 a 5 años y permanece alto hasta la edad de 9-10 años. Se considera que tal incremento metabólico cerebral refleja el crecimiento de las neuronas y de la glía así como de la mielinización, remodelamiento y poda sináptica<sup>187</sup>. Influencias medioambientales tales como toxinas, drogas, infecciones, deficiencias nutricionales, separación de los padres o cuidadores, negligencia, abuso y privación social, pueden alterar los periodos críticos de desarrollo arriba descritos y dar como resultado alteraciones conductuales y déficits cognitivos<sup>188</sup>. Estos hallazgos son consistentes con los estudios que han relacionado éste tipo de influencias ambientales en el desarrollo del TDAH<sup>2</sup> y ayuda a entender el efecto de las influencias ambientales sobre la morfología y funcionalidad cerebral en individuos con TDAH.

Poco después del nacimiento, las células de la glía incrementan dramáticamente su tamaño y número y la mielinización toma un ritmo de crecimiento más rápido durante el primer año de vida para posteriormente tomar un ritmo más lento<sup>189</sup>. La sustancia blanca continúa creciendo durante la infancia, la adolescencia y la adultez y alcanza su pico máximo entre la tercera y la quinta década de la vida<sup>190,191,192</sup>.



En el presente estudio no encontramos ninguna diferencia entre la densidad de sustancia blanca entre sujetos sanos y con TDAH en ninguna de las edades estudiadas. Existen trabajos que han encontrado diferencias en el volumen de la sustancia blanca entre sujetos sanos y con TDAH pero también existen estudios en los cuales no se ha encontrado tal diferencia <sup>193</sup>.

El estudio de la sustancia blanca idealmente debe de ser realizado con la técnica de Imágenes de difusión por tensor (IDT) dado que es la única técnica que mide directamente las características de la mielinización y que tiene la suficiente resolución para detectar anomalías en los tractos de sustancia blanca <sup>194</sup>. Dado que en esta investigación no se utilizó la IDT, los resultados que obtuvimos con la MBV pueden no ser confiables y necesitan ser confirmados o refutados por estudios en los cuales la IDT sea utilizada.

Los trabajos realizados en sujetos con TDAH utilizando IDT han encontrado una disminución de la anisotropía en el tracto corticoespinal, el fascículo longitudinal superior y en la porción anterior de la corona radiada, el fórnix y la fascículo longitudinal superior II y del cíngulo <sup>195,196,197</sup>. Sin embargo, estos estudios han sido llevados a cabo en muestras pequeñas de sujetos (n<20), por lo que consideramos que hace falta más investigación para aclarar las alteraciones de la sustancia blanca en pacientes con TDAH.

Por otro lado, el volumen de sustancia gris empieza a disminuir a finales de la infancia y durante la adolescencia. La disminución del grosor cortical se inicia en las áreas sensoriomotoras seguidas de las áreas de asociación y finalmente del lóbulo frontal y de la región parietal <sup>198</sup>. Durante este periodo se presenta un incremento del volumen de la sustancia blanca en el lóbulo frontal y en el cíngulo anterior <sup>199</sup>. El volumen de los núcleos de la base disminuye con la edad, especialmente en el núcleo caudado y se incrementa en la amígdala y en el hipocampo <sup>157</sup>.

Es probable que la disminución de la densidad de una porción del núcleo caudado derecho observada únicamente en la muestra de adultos del presente trabajo, se deba a que durante la infancia y la adolescencia existe una abundante cantidad de materia gris en este núcleo lo que no permite que las diferencias de densidad sean observadas durante estas etapas de la vida, pero una vez que han transcurrido los procesos de “poda” sináptica, las diferencias en la densidad entre sujetos sanos y con TDAH quedan expuestas.

La disminución del grosor cortical es considerada como un marcador de la maduración <sup>157</sup>. Los cambios en el grosor cortical durante la infancia en regiones cerebrales como el giro frontal superior, correlacionan con el funcionamiento cognitivo <sup>200</sup>. En el presente estudio encontramos una disminución del grosor cortical en la región frontal superior en niños, adolescentes y adultos con TDAH, la cual se correlacionó con la severidad de la enfermedad, lo que sugiere que en esta región del cerebro existe una alteración de la madurez cortical que da cuenta de los síntomas cognitivos y de la sintomatología propios del TDAH. En la esquizofrenia la disminución del grosor cortical presenta un ritmo más rápido y cubre mayores extensiones de corteza <sup>201</sup>.

La pérdida de tejido cerebral se correlaciona con la severidad de los síntomas de la esquizofrenia. Diversos estudios han demostrado que la pérdida de sustancia gris es producto de la disminución de la arborización de las dendritas, así como una reducción de las células de la glía y de la neurovasculatura <sup>202</sup>, así como una consecuencia de una excesiva “poda” sináptica o alteraciones en la plasticidad neuronal <sup>203,204,205</sup>. La disminución del grosor cortical es el resultado de dos procesos concurrentes: la “poda” sináptica, de axones y de dendritas, así como de la mielinización, ambos procesos refinan la conectividad de los circuitos cerebrales e incrementan la eficiencia y la fidelidad de la transmisión de señales entre neuronas. La disminución de la densidad sináptica y del metabolismo cerebral ocurre conjuntamente durante la infancia y alcanza los valores adultos alrededor de los 16-18 años <sup>206,207</sup>. Por otro lado, la mielinización de los axones intracorticales influyen en la disminución del grosor cortical cuantificada a través de IRM <sup>208</sup>.

Es probable que la disminución del grosor cortical en sujetos con TDAH observadas en el presente trabajo sean debidas a alteraciones de todos estos procesos de maduración cortical, pero el grado y la extensión de tal afectación son más discretos que lo que se observa en la esquizofrenia.

A pesar de que los factores genéticos contribuyen al desarrollo y maduración de los circuitos neurales, los factores ambientales juegan un papel en el refinamiento de tales circuitos. La eliminación de las conexiones excitatorias es responsable del 40% de la reducción del número de sinapsis observada durante la adolescencia <sup>209,210</sup>.

Sí las alteraciones en los mecanismos de desarrollo y maduración cortical que están presentes en la infancia en sujetos con TDAH son responsables de los síntomas característicos de esta patología, estos síntomas producen consecuencias ambientales las cuales pueden alterar los mecanismos de eliminación de sinapsis excitatorias que se presentan durante la adolescencia, lo que explica por qué los adolescentes y adultos con TDAH mostraron la mayor cantidad de disminución del grosor cortical que observamos en presente estudio (Figura 55).

A medida que los niños y los adolescentes maduran tienen que adaptarse a un ambiente cada vez más complejo. Para que tal adaptación sea exitosa se deben refinar e integrar numerosos procesos cognitivos y conductuales. Cada uno de estos procesos está basado en uno o varios circuitos neuronales. Me parece un poco determinista teniendo en cuenta lo que se sabe actualmente del procesamiento en redes. Estos procesos cognitivos se conocen colectivamente como “funciones ejecutivas”. La atención, la memoria de trabajo y el control de la autoregulación son ejemplos de estas funciones ejecutivas <sup>157</sup>.

La memoria de trabajo se refiere a la capacidad de mantener, atender y actualizar la información relevante que está disponible momentáneamente, con el fin de manipular y evaluar tal información <sup>157</sup>. Los individuos que sufren de TDAH muestran alteraciones de la memoria de trabajo <sup>211</sup>.

En niños de 6 meses de edad se pueden apreciar procesos cognitivos que corresponden a una memoria de trabajo rudimentaria<sup>212</sup>, la cual alcanza su desarrollo básico a mediados de la infancia<sup>213</sup> para seguir madurando durante la adolescencia y la adultez. Los niños recurren a la corteza frontal, al núcleo caudado y a la ínsula para desempeñar adecuadamente las pruebas de memoria de trabajo<sup>214</sup>.

En contraste, los adolescentes utilizan regiones frontales y parietales muy amplias, mientras que los adultos requieren de regiones frontoparietales menos amplias en comparación con los adolescentes<sup>215</sup>. En la figura 55 se puede apreciar que en este estudio se observó una mayor cantidad de superficie cortical de los lóbulos frontales y parietales cuyo grosor fue menor en las muestras de adolescentes y adultos con TDAH en comparación con los niños. En los niños con TDAH estas alteraciones son menos evidentes quizá debido a que el proceso de “poda” sináptica y de las prolongaciones neurales aún no ha alcanzado su mayor actividad como ocurre en la adolescencia, pero cuando este proceso es completado, las anomalías en el desarrollo de la corteza frontoparietal quedan expuestas.

Por otro lado, el hecho de que se haya observado una alteración en la densidad de sustancia gris del núcleo caudado únicamente en la muestra de sujetos adultos con TDAH, podría sugerir un alteración en el desarrollo de los circuitos relacionados con la memoria de trabajo, pero que morfológicamente no es evidente hasta que la “poda” sináptica del núcleo caudado ha finalizado y esto ocurre alrededor de los 20 años. Cabe recordar aquí que el volumen del núcleo caudado alcanza su máximo valor alrededor de los 10 años de edad y disminuye paulatinamente hasta la adultez<sup>72</sup>.

El control cognitivo se refiere a un conjunto de procesos mentales que son responsables de la ejecución, guía y vigilancia de conductas deseables en un determinado contexto, mientras que las conductas inapropiadas son inhibidas<sup>216</sup>. Otros procesos cognitivos como la regulación de la atención, el monitoreo de conflictos y errores así como la inhibición de la respuesta, también forman parte del control cognitivo<sup>217</sup>. A la edad de 7-8 meses existen evidencias del control cognitivo el cual se desarrolla progresivamente hasta la adultez temprana<sup>218</sup>. Se ha documentado que el control cognitivo está basado en circuitos localizados en diversas regiones como la corteza frontal, el giro del cíngulo, la corteza parietal y el estriado<sup>157</sup>.

El desarrollo de estos circuitos depende en gran medida de la remodelación sináptica. Alteraciones en los procesos de remodelación sináptica dan cuenta de las deficiencias en la maduración del control cognitivo típicamente observado en sujetos con TDAH el cual queda evidenciado por las anomalías morfológicas en las corteza frontoparietal y en el estriado observadas en el presente trabajo. El hecho de haber observado un incremento en el grosor cortical en la región occipital en niños y adolescentes con TDAH (figura 55) puede significar un mecanismo compensatorio.

Este puede estar dado porque los niños con TDAH presentan deficiencias en el desarrollo y función de los circuitos frontoestriatales que los conduce a generar una hiperplasia de la corteza occipital con el fin de atender de manera más eficiente a los estímulos visuales, los cuales ingresan de una manera desorganizada por la falta de atención.

La existencia de estos mecanismos compensatorios se ha demostrado en sujetos que sufren del trastorno de Gilles de la Tourette quienes son deficientes en su capacidad de activar sus circuitos frontoestriatales por lo que generan una hiperplasia compensatoria de la corteza frontal la cual, sin embargo, no es lo suficientemente eficaz para suprimir los síntomas de esta enfermedad <sup>219</sup>.

En el presente trabajo encontramos diferencias entre sujetos con TDAH de diferentes géneros; una porción del cerebelo derecho mostró una menor densidad de sustancia gris en sujetos femeninos en los tres grupos de edad examinados (Figura 50) fenómeno que no se observó con los sujetos masculinos. También se encontró una distribución diferente de las alteraciones del grosor cortical entre ambos sexos en sujetos con TDAH (Figura 56). Esto sugiere la presencia de un dimorfismo asociado al género en la función y estructura tanto de los hemisferios cerebrales como del cerebelo. Las causas de este dimorfismo pueden explicarse por la influencia de los genes localizados en los cromosomas "X" y "Y" y de las hormonas sobre el desarrollo del cerebro fetal <sup>220</sup>.

Existen diferencias estructurales y funcionales entre ambos géneros: los giros del cíngulo y frontal superior son mayores en sujetos del sexo femenino, y el volumen del cuerpo caloso es mayor en individuos del sexo masculino; las funciones mentales están más lateralizadas en individuos masculinos y más difusas en femeninos <sup>220</sup>; el metabolismo basal general y en las regiones frontal anterior y medial de ambos hemisferios, es mayor en mujeres <sup>221</sup>, y éstas tienen un mejor desempeño que los hombres en las pruebas de memoria verbal, función que se correlaciona con una activación del lóbulo temporal <sup>222</sup>.

También las trayectorias de desarrollo cerebral son diferentes entre ambos géneros <sup>223</sup>. En un estudio recientemente publicado por Valera y cols. <sup>224</sup> observaron que ante una prueba de memoria de trabajo, los sujetos masculinos adultos con TDAH presentaron una menor actividad en regiones frontales y temporales derechas, así como en los lóbulos occipital y cerebeloso izquierdos en comparación con sus respectivos controles sanos. En contraste, las mujeres no mostraron diferencias con respecto a sus controles.

Esto demuestra que existe una diferencia funcional cerebral entre hombres y mujeres adultos con TDAH. La presencia de un dimorfismo sexual funcional y estructural encefálico en individuos normales y con TDAH puede explicar los hallazgos encontrados en el presente trabajo.

El hecho de que sólo en la muestra de mujeres se haya observado una disminución de la densidad de la sustancia gris en el cerebelo derecho en los tres grupos de edad, sugiere que en esta región del encéfalo existen cambios celulares secundarios a las influencias genético ambientales que son diferentes entre ambos géneros.

Se ha demostrado en estudios realizados en animales utilizando modelos de privación materna, que la proteína glial fibrilar ácida (PGFA), la cual normalmente se eleva cuando los astrocitos reaccionan a una enfermedad o a un daño celular <sup>225,226</sup>, disminuye de manera anormal en animales del sexo femenino mientras que se incrementa a valores más altos que los normales en los animales masculinos, en la capa de células granulares internas y en la sustancia blanca del cerebelo <sup>227</sup>. Es muy probable que los mecanismos por los cuales la privación materna induce estos cambios, involucren a los glucocorticoides.

En el cerebelo existe una abundante cantidad de receptores de glucocorticoides <sup>228</sup> y la privación materna incrementa los niveles de cortisol <sup>229</sup> lo cual produce cambios celulares por medio del estrés oxidativo <sup>230</sup>. Por otro lado, los glucocorticoides también pueden producir la activación de genes pro-apoptóticos y suprimir la función de genes anti-apoptóticos y así contribuir a la muerte celular <sup>231</sup>.

La diferencia entre sexos puede ser debida a la presencia de hormonas sexuales durante los periodos críticos del desarrollo del cerebro. El hecho de que en la presente investigación se hayan encontrado diferencias en la densidad de la sustancia gris y en el grosor cortical entre sujetos sanos y con TDAH exclusivamente en el hemisferio derecho, es consistente con los estudios de lesiones cerebrales <sup>232</sup>, neuropsicológicos <sup>233</sup> y funcionales <sup>234,235,236,237,238</sup>, que han demostrado que la atención se encuentra predominantemente lateralizada en amplias regiones del hemisferio derecho, las cuales incluyen a las regiones frontales y parietales.

## **CONCLUSIÓN.**

El diseño ideal que permita contestar de manera definitiva cuáles son las alteraciones estructurales en sujetos con TDAH y cómo se modifican a lo largo del tiempo, sería un estudio longitudinal con una muestra de pacientes que incluyera niños, adolescentes y adultos, a sujetos masculinos y femeninos, con un seguimiento desde la infancia hasta la edad adulta (20-25 años), sin el uso de medicamentos. Sin embargo, los resultados del presente estudio apoyan la hipótesis de que las alteraciones estructurales en el TDAH no desaparecen durante la adolescencia y permanecen hasta la edad adulta.

## **LIMITACIONES.**

El diseño transversal y el uso de un equipo de IRM de 1 tesla, representan las principales limitaciones del presente estudio.

## REFERENCIAS.

1. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4a ed. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing INC.; 1994.
2. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215-20.
3. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006;163:716-23.
4. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lepine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007;190:402-9.
5. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-8.
6. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000;157:816-8.
7. Helgeland MI, Kjelsberg E, Torgersen S. Continuities between emotional and disruptive behavior disorders in adolescence and personality disorders in adulthood. *Am J Psychiatry* 2005;162:1941-7.
8. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 1998;155:493-8.
9. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Thomsen PH. Conduct problems, gender and adult psychiatric outcome of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2002;181:416-21.
10. Rosler M, Retz W, Retz-Junginger P, Hengesch G, Schneider M, Supprian T, Schwitzgebel P, Pinhard K, Dovi-Akue N, Wender P, Thome J. Prevalence of attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:365-71.
11. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N, Pollack MH, Ostacher MJ, Yan L, Siegel R, Sachs GS. Clinical and diagnostic implications of lifetime

- attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005;57:1467-73.
12. Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. Hyperactive children as young adults: driving abilities, safe driving behavior, and adverse driving outcomes. *Accid Anal Prev* 2007;39:94-105.
  13. Faraone S, Beiderman J, Chen WJ, Krifcher B, Keenan K, Moore C, Tsuang MT. Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder: Evidence for single gene transmission. *Psychiatr Genet* 1992;2:257-75.
  14. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313-23.
  15. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1432-7.
  16. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1052-7.
  17. Coghill D, Nigg J, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Tannock R. Whither causal models in the neuroscience of ADHD? *Dev Sci* 2005;8:105-14.
  18. Volkmar F. Toward understanding the basis of ADHD. *Am J Psychiatry* 2005;162:1043-4.
  19. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 12:3-9.
  20. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:526-33.
  21. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96:1269-74.
  22. Linnert KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa A, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J, Jarvelin MR. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160:1028-40.
  23. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999;174:105-11.

24. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M, Rutter M, Harold G. Response to: Testing the Association Between Smoking in Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Novel Design. *Biol Psychiatry* Epub ahead of print available online April 29, 2010;68:e13-e4.
25. Smalley SL. Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 1997;60:1276-82.
26. Stahl SM. Attention deficit hyperactivity disorder and its treatment. In Stahl SM editor. *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3 ed. New York: Cambridge University Press; 2008, p. 863-98.
27. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:237-57.
28. Aguirre-Samudio A, Nicolini H. El gen receptor a dopamina D4 y su asociación con los trastornos mentales. *Rev Invest Clin* 2005;57:65-75.
29. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* 2005;57:359-71.
30. Botting N, Powlis A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:931-41.
31. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama* 2002;288:728-37.
32. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 2003;143:104-10.
33. Laucht M, Skowronek MH, Becker K, Schmidt MH, Esser G, Schulze TG, Rietschel M. Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:585-90.
34. Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, Sharp W, Evans A, Giedd JN, Castellanos FX, Rapoport JL. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:921-31.



35. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:19649-54.
36. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Seidman LJ. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 2007;17:1364-75.
37. 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;328:319-21.
38. Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriel DL, Kelkar K, Kennedy DN, Caviness VS, Bush G, Aleari M, Faraone SV, Biederman J. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2006;60:1071-80.
39. Biederman J, Makris N, Valera EM, Monuteaux MC, Goldstein JM, Buka S, Boriel DL, Bandyopadhyay S, Kennedy DN, Caviness VS, Bush G, Aleari M, Hammerness P, Faraone SV, Seidman LJ. Towards further understanding of the co-morbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes. *Psychol Med* 2008;38:1045-56.
40. Shaywitz BA, Yager RD, Klopfer JH. Selective brain dopamine depletion in developing rats: an experimental model of minimal brain dysfunction. *Science* 1976;191:305-8.
41. Raskin LA, Shaywitz BA, Anderson GM, Cohen DJ, Teicher MH, Linakis J. Differential effects of selective dopamine, norepinephrine or catecholamine depletion on activity and learning in the developing rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;19:743-9.
42. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999;354:2132-3.
43. 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;285:107-10.
44. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1998;18:5901-7.

45. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the Effects of Methylphenidate on Brain Dopamine: New Model on Its Therapeutic Actions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1410-5.
46. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1385-90.
47. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. In Charney D, Nestler E editors. *Neurobiology of mental illness*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2004, p. 979-1006.
48. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50:381-425.
49. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 1998;155:1325-31.
50. Chen Y, Engidawork E, Loidl F, Dell'Anna E, Goigny M, Lubec G, Andersson K, Herrera-Marschitz M. Short- and long-term effects of perinatal asphyxia on monoamine, amino acid and glycolysis product levels measured in the basal ganglia of the rat. *Dev Brain Res* 1997;104:19-30.
51. Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:7-12.
52. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990;13:25-42.
53. Marek GJ, Aghajanian GK. 5-HT<sub>2A</sub> receptor or alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor activation induces excitatory postsynaptic currents in layer V pyramidal cells of the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 1999;367:197-206.
54. Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:448-55.
55. Halperin JM, Schulz KP. Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Bull* 2006;132:560-81.
56. Satterfield JH, Dawson ME. Electrodermal correlates of hyperactivity in children. *Psychophysiology* 1971;8:191-7.
57. Ochsner KN, Kosslyn SM, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, Rauch SL. Deficits in visual cognition and attention following bilateral anterior cingulotomy. *Neuropsychologia* 2001;39:219-30.

58. Cohen RA, Kaplan RF, Zuffante P, Moser DJ, Jenkins MA, Salloway S, Wilkinson H. Alteration of intention and self-initiated action associated with bilateral anterior cingulotomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:444-53.
59. Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *Neuroimage* 2005;26:471-9.
60. Fan J, Gu X, Guise KG, Liu X, Fossella J, Wang H, Posner MI. Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain Cogn* 2009;70:209-20.
61. Posner MI, Sheese BE, Odludas Y, Tang Y. Analyzing and shaping human attentional networks. *Neural Netw* 2006;19:1422-9.
62. Rueda MR, Fan J, McCandliss BD, Halparin JD, Gruber DB, Lercari LP, Posner MI. Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia* 2004;42:1029-40.
63. Arcienegas D, Beresford PT. Complex cognition. In Arcienegas D, Beresford PT, McAllister TW editors. *Neuropsychiatry, an introductory approach*. New York USA: Cambridge University Press; 2001, p. 52-74.
64. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000;31:236-50.
65. Shinoda Y, Sugihara I, Wu HS, Sugiuchi Y. The entire trajectory of single climbing and mossy fibers in the cerebellar nuclei and cortex. *Prog Brain Res* 2000;124:173-86.
66. Schweighofer N, Doya K, Kuroda S. Cerebellar aminergic neuromodulation: towards a functional understanding. *Brain Res Rev* 2004;44:103-16.
67. Anderson CM, Polcari A, Lowen SB, Renshaw PF, Teicher MH. Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of the cerebellar vermis in boys with ADHD. *Am J Psychiatry* 2002;159:1322-8.
68. Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997;275:1940-3.
69. Ivry RB, Keele SW. Timing functions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci* 1989;1:136-52.
70. Tesche CD, Karhu JJ. Anticipatory cerebellar responses during somatosensory omission in man. *Hum Brain Mapp* 2000;9:119-42.
71. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 2009;44:489-501.
72. 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* 2002;288:1740-8.
73. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF, 3rd, Sharp WS, Giedd JN, Rapoport JL. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:647-55.
  74. Almeida LG. Alteraciones anatómico-funcionales en el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. *Salud Ment* 2005;28:1-12.
  75. Haacke EW. Magnetic resonance imaging: A preview. In Haacke EW, Thompson MR, Venkatesan R editors. *Magnetic Resonance Imaging Physical Principles & Sequence Design*. New York USA: Wiley-Liss; 1999, p. 1-13.
  76. 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* 1996;11:112-5.
  77. 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;50:1087-93.
  78. 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;47:477-82.
  79. Bussing R, Grudnik J, Mason D, Wasiak M, Leonard C. ADHD and conduct disorder: an MRI study in a community sample. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:216-20.
  80. 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 ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005;389:88-93.
  81. 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* 1996;53:607-16.
  82. 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;58:289-95.
  83. 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;160:1693-6.

84. 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;43:332-40.
85. 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;48:589-601.
86. 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;151:665-9.
87. 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;17:496-506.
88. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 1990;47:919-26.
89. 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;24:141-6.
90. 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;8:339-47.
91. Ivanov I, Bansal R, Hao X, Zhu H, Kellendonk C, Miller L, Sanchez-Pena J, Miller AM, Chakravarty MM, Klahr K, Durkin K, Greenhill LL, Peterson BS. Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167:397-408.
92. 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;116:63-81.
93. Luders E, Narr KL, Hamilton LS, Phillips OR, Thompson PM, Valle JS, Del'Homme M, Strickland T, McCracken JT, Toga AW, Levitt JG. Decreased callosal thickness in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:84-8.

94. 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;40:1060-3.
95. Mataro M, Garcia-Sanchez C, Junque C, Estevez-Gonzalez 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;54:963-8.
96. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Chua SE, Murphy DG, Suckling J, Tai KS, Yip LK, Leung P, Ho TP. Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume. *Psychiatry Res* 2007;154:171-80.
97. Mostofsky SH, Reiss AL, Lockhart P, Denckla MB. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13:434-9.
98. 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;52:785-94.
99. 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;31:1425-35.
100. 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;17:97-105.
101. Semrud-Clikeman M, Pliszka SR, Lancaster J, Liotti M. Volumetric MRI differences in treatment-naive vs chronically treated children with ADHD. *Neurology* 2006;67:1023-7.
102. Qiu A, Crocetti D, Adler M, Mahone EM, Denckla MB, Miller MI, Mostofsky SH. Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:74-82.
103. 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;33:875-81.
104. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:540-9.

105. Shaw P, Sharp WS, Morrison M, Eckstrand K, Greenstein DK, Clasen LS, Evans AC, Rapoport JL. Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:58-63.
106. 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;362:1699-707.
107. Tremols V, Bielsa A, Soliva JC, Raheb C, Carmona S, Tomas J, Gispert JD, Rovira M, Fauquet J, Tobena A, Bulbena A, Vilarroya O. Differential abnormalities of the head and body of the caudate nucleus in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2008;163:270-8.
108. Wellington TM, Semrud-Clikeman M, Gregory AL, Murphy JM, Lancaster JL. Magnetic resonance imaging volumetric analysis of the putamen in children with ADHD: combined type versus control. *J Atten Disord* 2006;10:171-80.
109. Glass GV. Integrating findings, the meta-analysis of research *Rev Res Educ* 1977;5:351-79.
110. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2 ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
111. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1361-9.
112. 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;24:379-83.
113. 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.
114. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión. Criterios para investigación, O.M.S.* Ginebra; 1992.
115. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
116. Palacios L, Sánchez Hidalgo A, Cortes J, Ulloa R. *Validity and reliability of the MINI KID*. 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Washington D.C.; 2004.
117. Heinze G, Cortes S. *Mini International Neuropsychiatric Interview (Versión 5.0.0. DSM-IV) (Software de cómputo). Adaptación para Sudamérica y Centro América. Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"*. México; 2000.

118. Almeida Montes LG, Hernandez Garcia AO, Ricardo-Garcell J. ADHD prevalence in adult outpatients with nonpsychotic psychiatric illnesses. *J Atten Disord* 2007;11:150-6.
119. Serrano P, Friederichsen A, Piña S, García-Rodríguez F, Almeida LG, Leo-Amador G. Frecuencia de complicaciones perinatales en pacientes con trastorno por déficit de la atención e hiperactividad, otras enfermedades psiquiátricas infantiles y sujetos sanos. *Psiquiatr Biol* 2003;10:183-8.
120. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:257-68.
121. Conners CK, 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* 1998;26:279-91.
122. Conners CK, Wells KC, Parker JD, Sitarenios G, Diamond JM, Powell JW. A new self-report scale for assessment of adolescent psychopathology: factor structure, reliability, validity, and diagnostic sensitivity. *J Abnorm Child Psychol* 1997;25:487-97.
123. Lara-Muñoz MC, De la Peña F, Castro A, Puente A. Consistencia y validez de las subescalas del cuestionario de Conners para la evaluación de psicopatología en niños - versión larga para padres *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998;55:712-20.
124. Almeida Montes LG, Friederichsen Alonso A, Olivia Hernandez A, Rodriguez Carranza R, de la Peña F, Cortes Sotres J. Construcción, validez y fiabilidad de la escala de tamizaje "FASCT" para el trastorno por déficit de atención en adultos (versión autoaplicada y del observador). *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:231-8.
125. Weschler D. *WAIS manual*. New York USA: Psychological Corporation; 1981.
126. Weschler D. *Manual for the Intelligence Scale for Children—Third edition (WISC-III)*. San Antonio Texas USA: Psychological Corporation; 1991.
127. Zhou X, King F, Bernstein M. Imaging gradients. In Bernstein M, King F, Zhou X editors. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. San Diego California USA: Elsevier Academic Press Ltd; 2004, p. 243-74.
128. Hurley R, Hayman L, Taber K. Clinical Imaging in Neuropsychiatry. In Yudofky S, Hales R editors. *Essentials of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing; 2004, p. 81-107.



129. Ashburner J, Friston K. Non-Linear registration In Friston K, Ashburner J, Kiebel S, Nichols T, Penny W editors. *Statistical Parametric Mapping the Analysis of Functional Brain Images*. London, UK: Elsevier/Academic Press; 2007, p. 62-80.
130. Ashburner J, Frinston K. Voxel-based morphometry. In Friston K, Ashburner J, Kiebel S, Nichols T, Penny W editors. *Statistical Parametric Mapping the Analysis of Functional Brain Images*. London, UK: Elsevier/Academic Press; 2007, p. 92-8.
131. Davatzikos C, Genc A, Xu D, Resnick SM. Voxel-based morphometry using the RAVENS maps: methods and validation using simulated longitudinal atrophy. *Neuroimage* 2001;14:1361-9.
132. Bookstein FL. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage* 2001;14:1454-62.
133. Wilke M, Holland SK, Altaye M, Gaser C. Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates. *Neuroimage* 2008;41:903-13.
134. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007;38:95-113.
135. Cootes TF, Twining CJ, Babalola KO, Taylor CJ. Diffeomorphic statistical shape models. *Image and Vision Computing* 2008;26:326-32.
136. Van Essen DC, Drury HA. Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *J Neurosci* 1997;17:7079-102.
137. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11050-5.
138. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, van der Kouwe A, Jenkins BG, Dale AM, Fischl B. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 2002;58:695-701.
139. Segonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, Fischl B. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 2004;22:1060-75.
140. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341-55.
141. Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Segonne F, Quinn BT, Dale AM. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S69-84.

142. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17:87-97.
143. Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:70-80.
144. Segonne F, Pacheco J, Fischl B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging* 2007;26:518-29.
145. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179-94.
146. Dale AM, Sereno MI. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *J Cogn Neurosci* 1993;5:162-76.
147. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 1999;9:195-207.
148. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp* 1999;8:272-84.
149. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31:968-80.
150. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Segonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004;14:11-22.
151. Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Dale AM, Fischl B. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:878-88.
152. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, Morris JC, Dale AM, Fischl B. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 2004;14:721-30.
153. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, Busa E, Pacheco J, Albert M, Killiany R, Maguire P, Rosas D, Makris N, Dale A, Dickerson B, Fischl B. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 2006;32:180-94.
154. Kiebel SJ, Holmes AP. The General Linear Model. In Friston K, Ashburner J, Kiebel S, Nichols T, Penny W editors. *Statistical parametric mapping first edition*. London, UK: Elsevier/Academic Press; 2007, p. 101-25.

155. Feinstein AR. Parametric Sampling: Z and "t" Test. In Feinstein A. editor. *Principles of Medical Statistics*. Chapman & Hall/CRC Press; 2002, p.221-243.
156. Feinstein AR. Outline of goals and methods. In Feinstein AR editor. *Multivariable Analysis an Introduction*. Yale University Press; 1996, p. 1-59.
157. Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:147-68.
158. Liu Y, Rao MS. Glial progenitors in the CNS and possible lineage relationships among them. *Biol Cell* 2004;96:279-90.
159. Olson EC, Walsh CA. Smooth, rough and upside-down neocortical development. *Curr Opin Genet Dev* 2002;12:320-7.
160. Thelen K, Kedar V, Panicker AK, Schmid RS, Midkiff BR, Maness PF. The neural cell adhesion molecule L1 potentiates integrin-dependent cell migration to extracellular matrix proteins. *J Neurosci* 2002;22:4918-31.
161. Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G, MacFarlane J, Stevenson R, Paterson J, Metzberg A, Ionasescu V, Temple K, Kenwrick S. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nat Genet* 1994;7:402-7.
162. Tang N, He M, O'Riordan MA, Farkas C, Buck K, Lemmon V, Bearer CF. Ethanol inhibits L1 cell adhesion molecule activation of mitogen-activated protein kinases. *J Neurochem* 2006;96:1480-90.
163. Giedd J. Brain development, IX: human brain growth. *Am J Psychiatry* 1999;156:4.
164. Kostovic I, Rakic P. Development of prestriate visual projections in the monkey and human fetal cerebrum revealed by transient cholinesterase staining. *J Neurosci* 1984;4:25-42.
165. Levitt P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr* 2003;143:S35-45.
166. DeFelipe J, Farinas I. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog Neurobiol* 1992;39:563-607.
167. Lossi L, Merighi A. In vivo cellular and molecular mechanisms of neuronal apoptosis in the mammalian CNS. *Prog Neurobiol* 2003;69:287-312.
168. Ness JK, Romanko MJ, Rothstein RP, Wood TL, Levison SW. Perinatal hypoxia-ischemia induces apoptotic and excitotoxic death of periventricular white matter oligodendrocyte progenitors. *Dev Neurosci* 2001;23:203-8.

169. Bhardwaj RD, Curtis MA, Spalding KL, Buchholz BA, Fink D, Bjork-Eriksson T, Nordborg C, Gage FH, Druid H, Eriksson PS, Frisen J. Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:12564-8.
170. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol* 1978;4:345-56.
171. Holden C. Sex and the suffering brain. *Science* 2005;308:1574.
172. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001;57:245-54.
173. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, Gilmore J, Piven J. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1366-76.
174. Hardan AY, Muddasani S, Vemulapalli M, Keshavan MS, Minshew NJ. An MRI study of increased cortical thickness in autism. *Am J Psychiatry* 2006;163:1290-2.
175. Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci* 2004;24:9228-31.
176. Mrzljak L, Uylings H, Van Edden C, Judas M. Neuronal development in human prefrontal cortex in prenatal and postnatal stages. In Uylings H, Van Edden C, Bruin J, Corne M, Feenstra M editors. *The Prefrontal Cortex: its Structure, Function and Pathology*. Amsterdam: Elsevier; 1990, p. 185-222.
177. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997;387:167-78.
178. Cowan WM, Fawcett JW, O'Leary DD, Stanfield BB. Regressive events in neurogenesis. *Science* 1984;225:1258-65.
179. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:18-41.
180. Morris RG. Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *Eur J Neurosci* 2006;23:2829-46.
181. Bagni C, Greenough WT. From mRNP trafficking to spine dysmorphogenesis: the roots of fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:376-87.
182. Takahashi T, Svoboda K, Malinow R. Experience strengthening transmission by driving AMPA receptors into synapses. *Science* 2003;299:1585-8.

183. Hooks BM, Chen C. Distinct roles for spontaneous and visual activity in remodeling of the retinogeniculate synapse. *Neuron* 2006;52:281-91.
184. Levi DM, Li RW. Improving the performance of the amblyopic visual system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364:399-407.
185. Morishita H, Hensch TK. Critical period revisited: impact on vision. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18:101-7.
186. Horska A, Kaufmann WE, Brant LJ, Naidu S, Harris JC, Barker PB. In vivo quantitative proton MRSI study of brain development from childhood to adolescence. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:137-43.
187. Chugani H. Development of regional brain glucose metabolism in relation to behavior and plasticity. In Dawson G, Fischer K editors. *Human Behavior and the Developing Brain*. New York: Guilford Press; 1994, p. 153-75.
188. Carpenter GL, Stacks AM. Developmental effects of exposure to Intimate Partner Violence in early childhood: A review of the literature. *Children and Youth Services Review* 2009;31:831-9.
189. Gao W, Lin W, Chen Y, Gerig G, Smith JK, Jewells V, Gilmore JH. Temporal and spatial development of axonal maturation and myelination of white matter in the developing brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:290-6.
190. Bartzokis G, Cummings JL, Sultzer D, Henderson VW, Nuechterlein KH, Mintz J. White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2003;60:393-8.
191. Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, Noguchi K, Gur RC, Bilker W, Miyawaki T. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cereb Cortex* 2001;11:335-42.
192. Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull* 2001;54:255-66.
193. Almeida Montes LG, Ricardo-Garcell J, Prado Alcántara H, Martínez García RB. Alteraciones estructurales encefálicas en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: una actualización. Segunda parte. *Salud Ment* 2010;33:77-84.
194. Spurgin AA. Diffusion tensor imaging in children and adolescents: a technology review. *Stanford J Neurosci* 2007;1:15-7.
195. Hamilton LS, Levitt JG, O'Neill J, Alger JR, Luders E, Phillips OR, Caplan R, Toga AW, McCracken J, Narr KL. Reduced white matter integrity in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport* 2008;19:1705-8.

196. Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, Sweeney JA, Zhou XJ. Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:586-93.
197. Makris N, Buka SL, Biederman J, Papadimitriou GM, Hodge SM, Valera EM, Brown AB, Bush G, Monuteaux MC, Caviness VS, Kennedy DN, Seidman LJ. Attention and executive systems abnormalities in adults with childhood ADHD: A DT-MRI study of connections. *Cereb Cortex* 2008;18:1210-20.
198. Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, Eckstrand K, Lenroot R, Gogtay N, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Rapoport JL, Giedd JN, Wise SP. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 2008;28:3586-94.
199. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 2003;6:309-15.
200. Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, Evans A, Rapoport J, Giedd J. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 2006;440:676-9.
201. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:11650-5.
202. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:17-25.
203. Liang M, Zhou Y, Jiang T, Liu Z, Tian L, Liu H, Hao Y. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 2006;17:209-13.
204. Rapoport JL, Gogtay N. Brain neuroplasticity in healthy, hyperactive and psychotic children: insights from neuroimaging. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:181-97.
205. Micheloyannis S, Pachou E, Stam CJ, Breakspear M, Bitsios P, Vourkas M, Erimaki S, Zervakis M. Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;87:60-6.
206. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008;9:947-57.
207. Huttenlocher PR. Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *Am J Ment Defic* 1984;88:488-96.
208. Rakic P, Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS. Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. *Prog Brain Res* 1994;102:227-43.

209. 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* 2005;57:1424-35.
210. Diamond A. The development and neural bases of memory functions as indexed by the AB and delayed response tasks in human infants and infant monkeys. *Ann N Y Acad Sci* 1990;608:267-309.
211. Tsujimoto S, Yamamoto T, Kawaguchi H, Koizumi H, Sawaguchi T. Prefrontal cortical activation associated with working memory in adults and preschool children: an event-related optical topography study. *Cereb Cortex* 2004;14:703-12.
212. Geier CF, Garver K, Terwilliger R, Luna B. Development of working memory maintenance. *J Neurophysiol* 2009;101:84-99.
213. Durston S, Davidson MC, Tottenham N, Galvan A, Spicer J, Fossella JA, Casey BJ. A shift from diffuse to focal cortical activity with development. *Dev Sci* 2006;9:1-8.
214. Dubin MJ, Maia TV, Peterson BS. Cognitive control in the service of self-regulation. In Koob GF, Le Moal M, Thompson RF editors. *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience*, vol. 288-293. Oxford: Academic Press; 2010.
215. Bunge SA, Dudukovic NM, Thomason ME, Vaidya CJ, Gabrieli JD. Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. *Neuron* 2002;33:301-11.
216. Davidson MC, Amso D, Anderson LC, Diamond A. Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia* 2006;44:2037-78.
217. Peterson BS, Kane MJ, Alexander GM, Lacadie C, Skudlarski P, Leung HC, May J, Gore JC. An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks. *Cogn Brain Res* 2002;13:427-40.
218. Andreason PJ, Zametkin AJ, Guo AC, Baldwin P, Cohen RM. Gender-related differences in regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res* 1994;51:175-83.
219. Ragland JD, Coleman AR, Gur RC, Glahn DC, Gur RE. Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia* 2000;38:451-61.
220. Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, Blumenthal JD, Lerch J, Zijdenbos AP, Evans AC, Thompson PM, Giedd JN. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage* 2007;36:1065-73.

221. Valera EM, Brown A, Biederman J, Faraone SV, Makris N, Monuteaux MC, Whitfield-Gabrieli S, Vitulano M, Schiller M, Seidman LJ. Sex differences in the functional neuroanatomy of working memory in adults with ADHD. *Am J Psychiatry* 2010;167:86-94.
222. Hayakawa N, Kato H, Araki T. Age-related changes of astrocytes, oligodendrocytes and microglia in the mouse hippocampal CA1 sector. *Mech Ageing Dev* 2007;128:311-6.
223. Tagliaferro P, Ramos AJ, Lopez EM, Pecci Saavedra J, Brusco A. Neural and astroglial effects of a chronic parachlorophenylalanine-induced serotonin synthesis inhibition. *Mol Chem Neuropathol* 1997;32:195-211.
224. Llorente R, Gallardo ML, Berzal AL, Prada C, Garcia-Segura LM, Viveros MP. Early maternal deprivation in rats induces gender-dependent effects on developing hippocampal and cerebellar cells. *Int J Dev Neurosci* 2009;27:233-41.
225. Lawson A, Ahima RS, Krozowski Z, Harlan RE. Postnatal development of corticosteroid receptor immunoreactivity in the rat cerebellum and brain stem. *Neuroendocrinology* 1992;55:695-707.
226. Viveros M, Llorente R, Llorente-Berzal A, Guaza C, López-Gallardo M. *Early maternal deprivation in rats induces sex-dependent neurodegenerative changes in the hippocampus*. Federation of European Neurosciences Societies, vol. 4. Geneva, Switzerland; 2008, p. 177.13.
227. Almeida OF, Conde GL, Crochemore C, Demeneix BA, Fischer D, Hassan AH, Meyer M, Holsboer F, Michaelidis TM. Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate. *Faseb J* 2000;14:779-90.
228. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873-904.
229. Becker E, Karnath HO. Incidence of visual extinction after left versus right hemisphere stroke. *Stroke* 2007;38:3172-4.
230. Epstein JN, Connors CK, Erhardt D, March JS, Swanson JM. Asymmetrical hemispheric control of visual-spatial attention in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 1997;11:467-73.
231. Nobre AC, Sebestyen GN, Gitelman DR, Mesulam MM, Frackowiak RS, Frith CD. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* 1997;120 ( Pt 3):515-33.
232. Shulman GL, Pope DL, Astafiev SV, McAvoy MP, Snyder AZ, Corbetta M. Right hemisphere dominance during spatial selective attention and target detection occurs outside the dorsal frontoparietal network. *J Neurosci* 2010;30:3640-51.

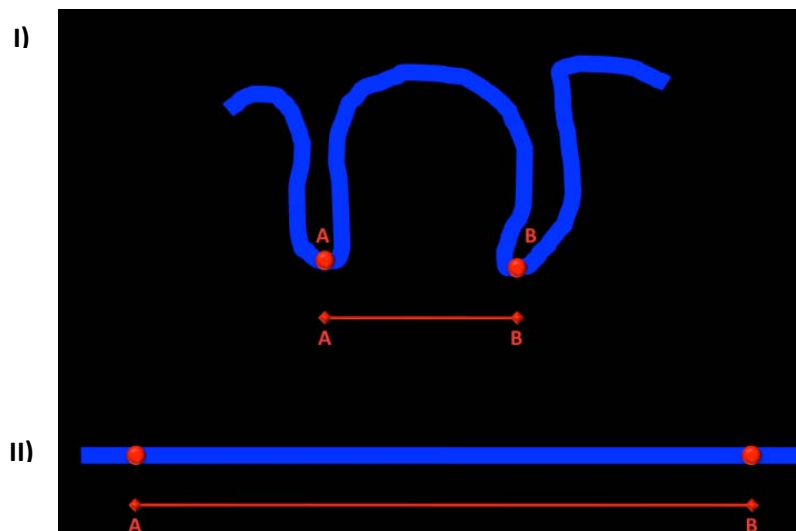


233. Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim YH, Meyer JR, Mesulam M. A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* 1999;122 ( Pt 6):1093-106.
234. Kastner S, Ungerleider LG. Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:315-41.
235. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:201-15.

# **ANEXO 1**

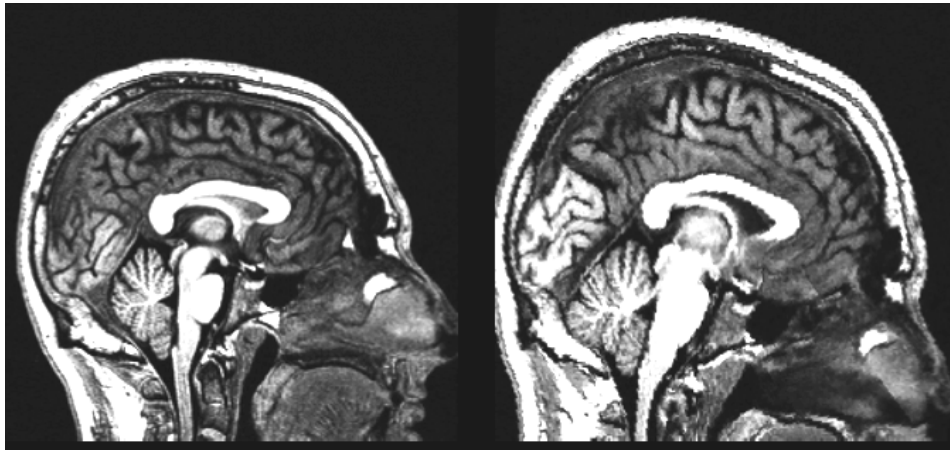
## DESCRIPCIÓN DE FREESURFER

Dado que la corteza cerebral humana está altamente plegada, la mayoría de su superficie (60-70%) se encuentra en las paredes y en el fondo de los surcos, lo que dificulta tanto su visualización como la medición de sus características morfométricas<sup>1</sup>. La distancia medida entre dos puntos de la corteza en un espacio de tres dimensiones (3D), puede producir mediciones erróneas, particularmente si estos dos puntos se encuentran en diferentes surcos (**Figura 1**)<sup>2</sup>. Para resolver este problema, se han diseñado un conjunto de procedimientos con el objetivo de modificar la representación de la corteza y así poder estudiarla como una lámina de dos dimensiones (2D). Esto se conoce como “análisis basado en superficie”<sup>3</sup>. Freesurfer es un conjunto de herramientas computacionales automatizadas que han sido desarrolladas con el fin de facilitar el análisis basado en superficie, así como para mejorar la visualización de la corteza en estudios de imagen<sup>4</sup>.



**Figura 1:** La estimación de la distancia entre dos puntos “A” y “B” puede ser errónea cuando se calcula a partir de una superficie plegada (I). El análisis basado en superficie produce una estimación más exacta de la distancia entre dos puntos “A” y “B” (II).

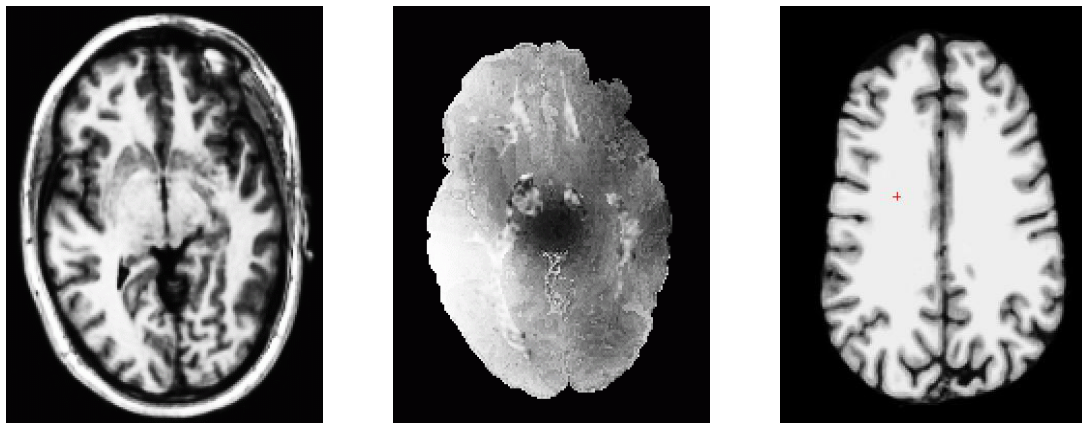
El análisis basado en superficie requiere de varios pasos para lograr la reconstrucción de la superficie. Inicialmente, la imagen de cada sujeto es transportada al espacio de Talairach (**Figura 2**) utilizando un método automatizado que fue desarrollado por el INM<sup>5,6</sup>. Este procedimiento calcula los parámetros de transformación utilizando un gradiente descendente en múltiples escalas para maximizar la correlación entre el volumen de un individuo y el volumen promedio compuesto de un gran número de cerebros previamente alineados.



**Figura 2:** Transformación de una IRM nativa (izquierda) al espacio de Talairach (derecha) (7).

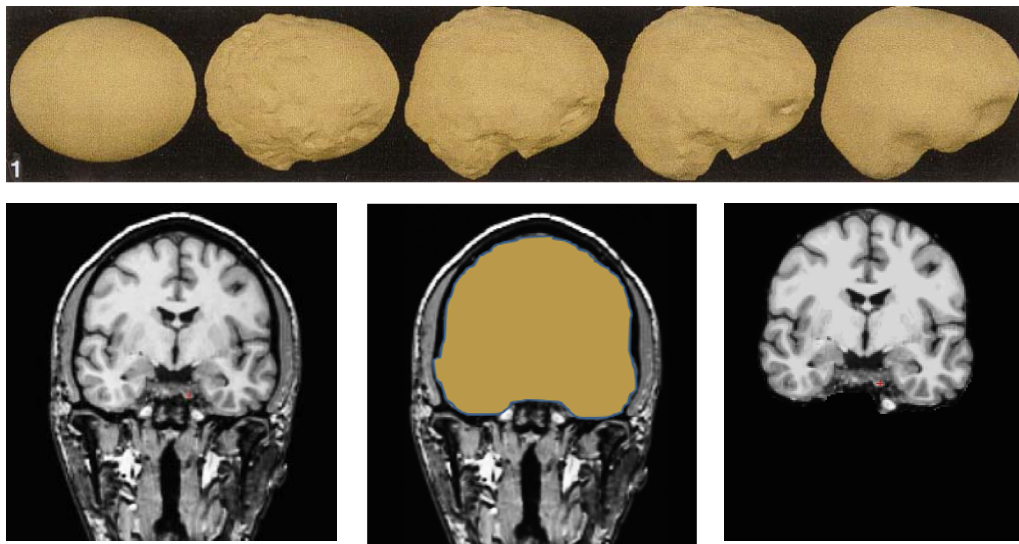
Las IRM pueden estar alteradas por artefactos resultantes de la adquisición de las imágenes, específicamente por la falta de homogeneidad del campo magnético, lo que produce variaciones de la intensidad y del contraste en las IRM. El mismo tipo de tejido (substancia gris o blanca), tendrá diferentes intensidades en función de su localización espacial. Esto altera el procedimiento de segmentación, el cual utiliza la intensidad para clasificar a un determinado vóxel, como perteneciente a un tipo de tejido específico <sup>2</sup>.

Para resolver este problema, se utiliza un proceso denominado normalización de intensidad. Este se basa en el supuesto de que en una IRM en T1, el tejido con mayor intensidad es la sustancia blanca. Se calcula el promedio de intensidad de sustancia blanca de toda la imagen el cual se aplica a cada punto de la IRM. Esto se logra con la utilización de algoritmos matemáticos complejos (**Figura 3**).



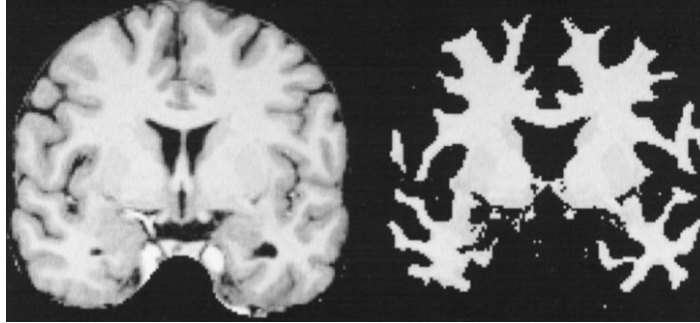
**Figura 3:** Proceso de normalización de intensidad. A la izquierda se muestra una IRM. En el medio se puede observar que la imagen tiene diferentes intensidades en un mismo tipo de tejido, lo que se conoce como “bias fields”. Tras aplicar la normalización de intensidad, se obtiene la imagen de la derecha en donde puede apreciarse una mejor diferenciación entre sustancia gris y blanca así como una intensidad homogénea de la sustancia blanca <sup>7</sup>.

El siguiente paso en el proceso de reconstrucción, es la remoción de tejidos no cerebrales (cráneo, ojos, duramadre y cuello). Este proceso involucra la deformación progresiva de un molde cuya forma es elipsoidal, y que está dividido por un grupo de polígonos idénticos que lo recubren enteramente. A esto se le conoce como “teselado”. La deformación produce un molde con la forma de la superficie interna del cráneo. Posteriormente los voxeles que se encuentran fuera del molde son eliminados **Figura (4)**.



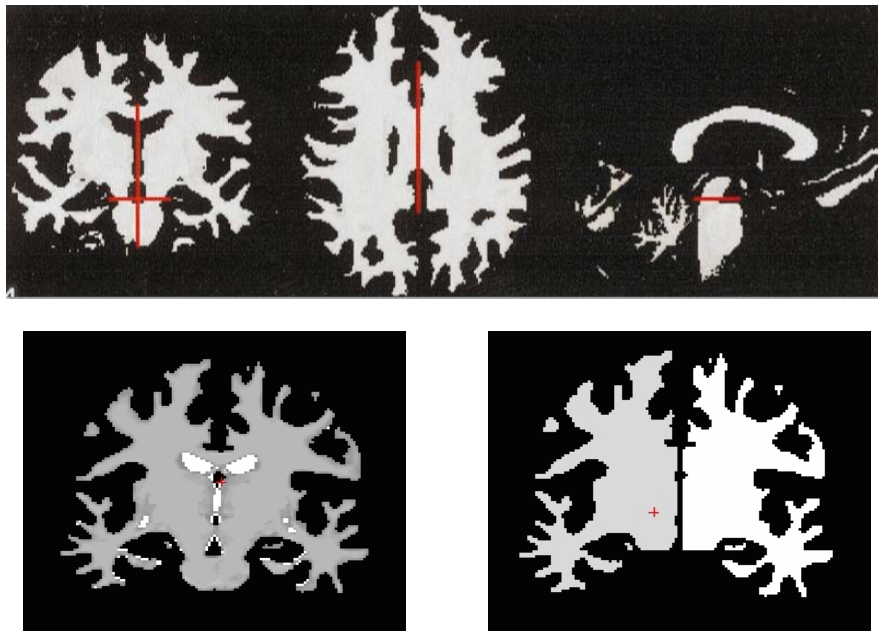
**Figura 4:** En la parte superior se presenta el molde elipsoidal que progresivamente se deforma para adoptar la forma del contenido intracraneal, utilizando los datos de la forma y la intensidad de los voxeles de la IRM de un sujeto determinado. Posteriormente, este molde o máscara se superpone a la IRM y se eliminan los voxeles que quedan fuera de la máscara. Modificado de <sup>4</sup> y de <sup>7</sup>.

Una vez obtenida la imagen sin estructuras extracraneales, se procede a la segmentación, la cual se realiza en dos pasos. En el primero, se hace una clasificación preliminar del tejido basado en la información de intensidad de las IRM. Posteriormente, dado que la orientación planar natural de la corteza cerebral permite minimizar la variabilidad de la intensidad de cada vóxel, es posible calcular la orientación de cada uno de ellos para clasificar adecuadamente aquellos cuya intensidad no está bien definida, con el fin de lograr una segmentación más precisa (**Figura 5**) <sup>4</sup>.



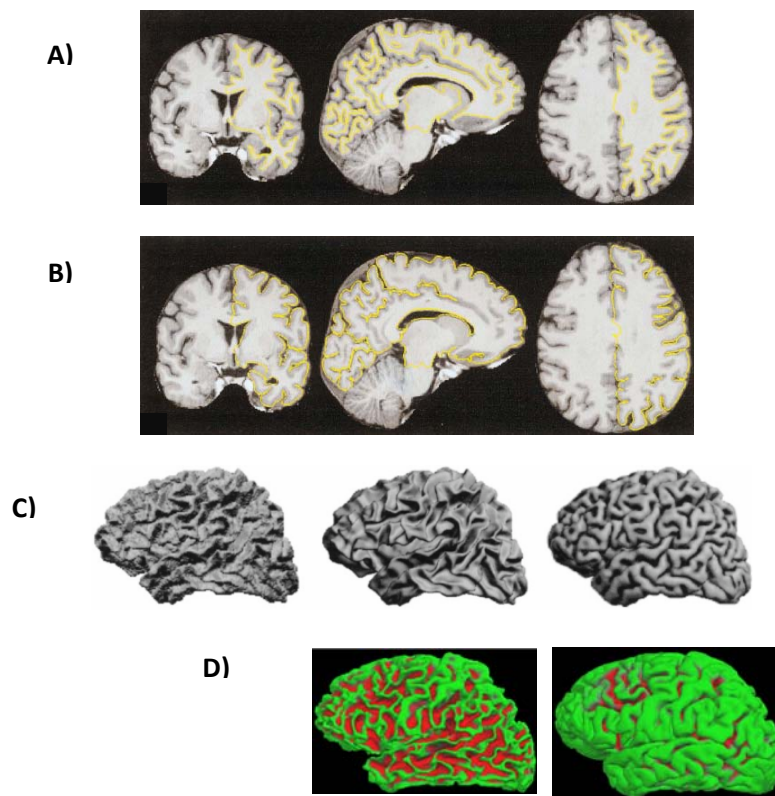
**Figura 5:** Proceso de segmentación de la IRM. A la izquierda, se muestra el cerebro separado de las estructuras no encefálicas. A la derecha, se muestra la segmentación de la sustancia blanca. Se utiliza la sustancia blanca para la segmentación dado que la profundidad de los surcos se puede captar más precisión <sup>4</sup>.

Una vez que las imágenes han sido segmentadas, se procede al corte, que tiene la finalidad de retirar al tallo cerebral así como procesar y analizar los hemisferios cerebrales por separado. Esto también permite tener una vista sagital de cada hemisferio. También se produce un relleno de la sustancia blanca que tiene el propósito de cubrir hoyos e islas en la sustancia blanca (**Figura 6**).



**Figura 6:** Corte de la IRM. Se realizan dos cortes utilizando el sistema de coordenadas de Talairach. El primer corte es longitudinal, a nivel del cuerpo calloso. El segundo corte es horizontal a nivel del tallo cerebral. Una vez hecho esto se procede al relleno de la sustancia blanca <sup>4</sup>.

El siguiente paso es el “teslado” de la superficie de la sustancia blanca de cada hemisferio, el cual produce un límite que separa la sustancia blanca y la sustancia gris (**Figura 7**). Posteriormente, se construye un campo de deformación que en esencia es una superficie deformable que se comporta como una lámina elástica. Este campo se coloca en el límite de la sustancia blanca<sup>8</sup>. La superficie deformable es entonces sometida a la influencia de “fuerzas” o “campos funcionales de energía” que son contruidos utilizando los datos de cada uno de los vectores de cada polígono del “teselado”, para formar un campo vectorial que se representará sobre una superficie plana. Por medio de algoritmos matemáticos de deformación de superficie, los cuales le dan a esta lámina la propiedad de expandirse y de reproducir fielmente el contorno de la sustancia blanca, se construye la superficie de la sustancia blanca y de la superficie cortical, llamada superficie pial<sup>4</sup>.



**Figura 7:** En la fila A), se muestra el teselado o delimitación de la sustancia blanca de una IRM (línea amarilla) en tres planos (coronal, sagital y axial). En la fila B), se muestra el teselado de la sustancia gris en la misma IRM (línea amarilla). En la fila C), se muestra la reconstrucción de la superficie en tres dimensiones, de la sustancia blanca (figuras izquierda y central) y de la sustancia gris (figura derecha). Posteriormente, en la fila D), se calculan y codifican en una escala de colores las superficies más prominentes (giros, representados por regiones verdes) y las superficies más profundas (surcos, representados por regiones rojas). Nótese que el algoritmo de la deformación de superficie produce un suavizado en la reconstrucción de la superficie de sustancia blanca (figura izquierda)<sup>4</sup>.



El alto grado de plegamiento de la corteza cerebral hace muy difícil la visualización y el cálculo de sus propiedades estructurales y funcionales, Freesurfer utiliza diversos procedimientos para modificar la representación de la superficie cortical. Estos procedimientos son: 1) la “inflación” de la superficie cortical, de manera que los surcos sean eliminados y se pueda visualizar toda la corteza, y 2) la transformación del hemisferio en una superficie simple, como una esfera, cuyas propiedades sean medibles y en donde se pueda implementar un sistema de coordenadas para la localización exacta de un punto determinado en la corteza.

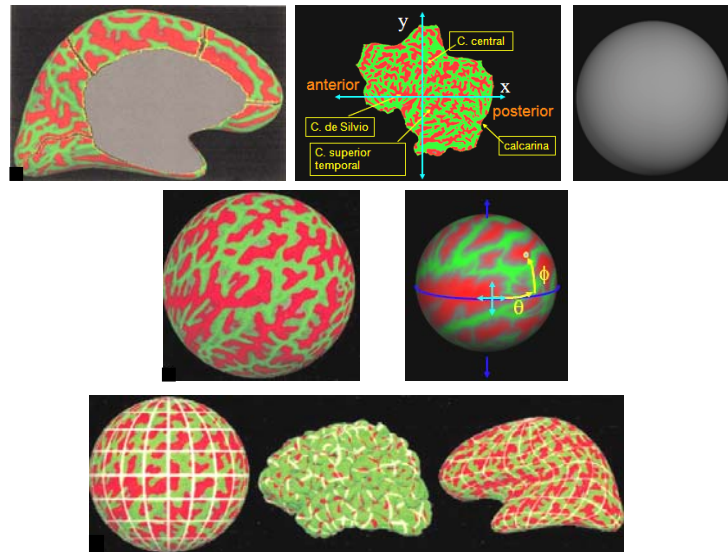
Para que la modificación de la corteza cerebral sea válida, es necesario que se mantenga la isometría, la cual se define como el mapeo entre dos superficies sin la introducción de distorsiones métricas o topográficas. (2). La inflación de la corteza implica primero, la colocación de una malla de triángulos en la superficie pial del cerebro reconstruido (“teselado”) (**Figura 8**); luego, se utilizan procedimientos matemáticos para calcular la “energía funcional” apoyados en las propiedades métricas de cada triángulo.



**Figura 8:** Colocación de una malla de triángulos sobre la superficie pial del cerebro reconstruido, proceso conocido como “teselado”. Por medio de algoritmos matemáticos denominados “energía funcional”, los cuales utilizan las características métricas y topográficas de cada triángulo, se logra la inflación del cerebro<sup>7</sup>.

La identificación de los puntos correspondientes en diferentes superficies corticales requiere el establecimiento de un sistema de coordenadas de superficie uniforme<sup>9</sup>. El cerebro reconstruido se transforma en una esfera. Se utiliza una esfera, ya que esta forma geométrica permite conservar la topología de cada punto de la superficie cortical reconstruida, lo que se conoce como “conectividad local”. Una esfera permite que los cálculos de sus propiedades (como distancias o áreas) sean mucho más fáciles de realizar (**Figura 9**).

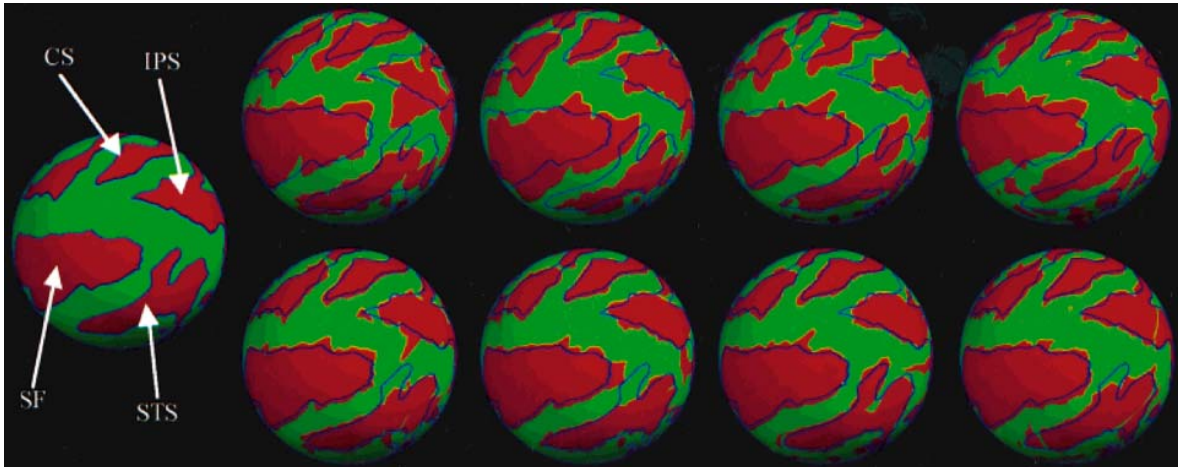




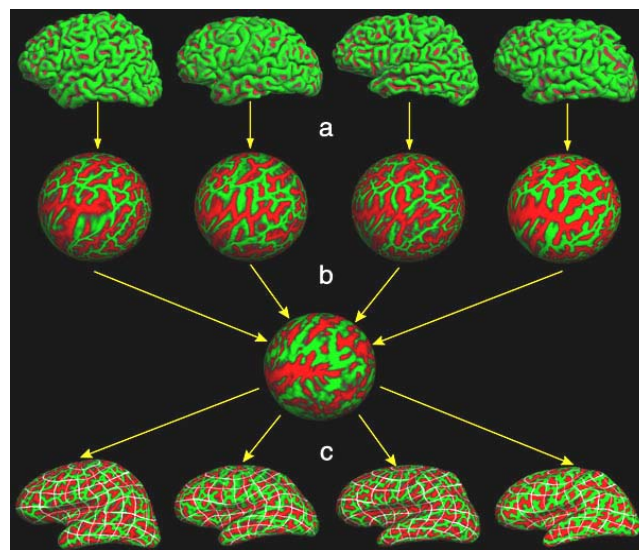
**Figura 9:** En la fila superior a la izquierda, se presentan los cortes que se realizan en la superficie cortical inflada (líneas amarillas), para obtener una representación aplanada en dos dimensiones de la superficie cortical (figura central). Esta superficie plana es entonces proyectada en una esfera conservando la topografía de cada punto (figura de la derecha). En la fila inferior se muestra la superficie aplanada acoplada a una figura esférica (figura de la izquierda) y en el centro se puede ver como en esta esfera se pueden medir parámetros como la longitud ( $\theta$ ) y la latitud ( $\phi$ ). También se conserva la topología de los giros, surcos, áreas y grosor cortical. En la fila inferior se muestran de izquierda a derecha la esfera, la superficie pial y la superficie inflada con el nuevo sistema de coordenadas<sup>2</sup>.

Una vez que la superficie cortical ha sido transformada a una esfera, se procede a alinear los patrones de plegamiento; esto es, las curvaturas y los surcos con el patrón de plegamiento de un molde, obtenido del promedio de varios sujetos denominado superficie canónica. A este procedimiento se le llama “morphing” o transformación (**Figuras 10 y 11**). Para esto, se utiliza la función matemática denominada “energía del promedio de cuadrados”, la cual estima la diferencia entre el patrón de plegamiento de un cerebro y la superficie canónica, y minimiza la varianza entre ambas superficies.

En el presente estudio, el cerebro promedio se obtuvo a partir de los mismos sujetos que participaron en el estudio, así se obtuvieron moldes promedios de los niños, de los adolescentes y de los adultos<sup>10</sup>.

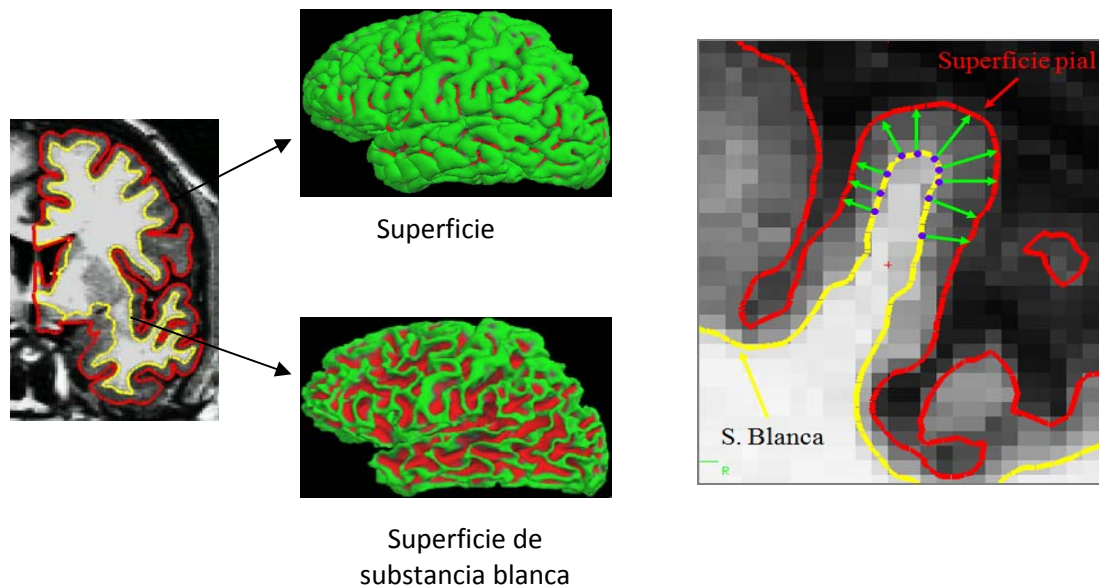


**Figura 10:** Resultados de la transformación o “morphing”. La esfera de la izquierda representa el molde promedio o superficie canónica obtenida de la alineación de diferentes cerebros. Las regiones rojas representan los surcos y las regiones verdes los giros. En la fila superior, se muestra la superficie esférica obtenida del cerebro de cuatro sujetos. Sobre estas superficies se han dibujado líneas azules que representan los límites de los surcos del molde promedio. Nótese las diferencias entre las áreas rojas y las líneas azules. En la fila inferior, se muestra el resultado de la transformación o “registro” de cada uno de los cerebros con la superficie canónica. La concordancia entre las líneas azules y las regiones rojas muestra la precisión de la alineación entre el cerebro promedio y cada uno de los cerebros individuales, y se puede ver que no es perfecta. **CS:** surco central, **IPS:** surco intraparietal, **SF:** fisura de Silvio, **STS:** Surco temporal superior<sup>10</sup>.

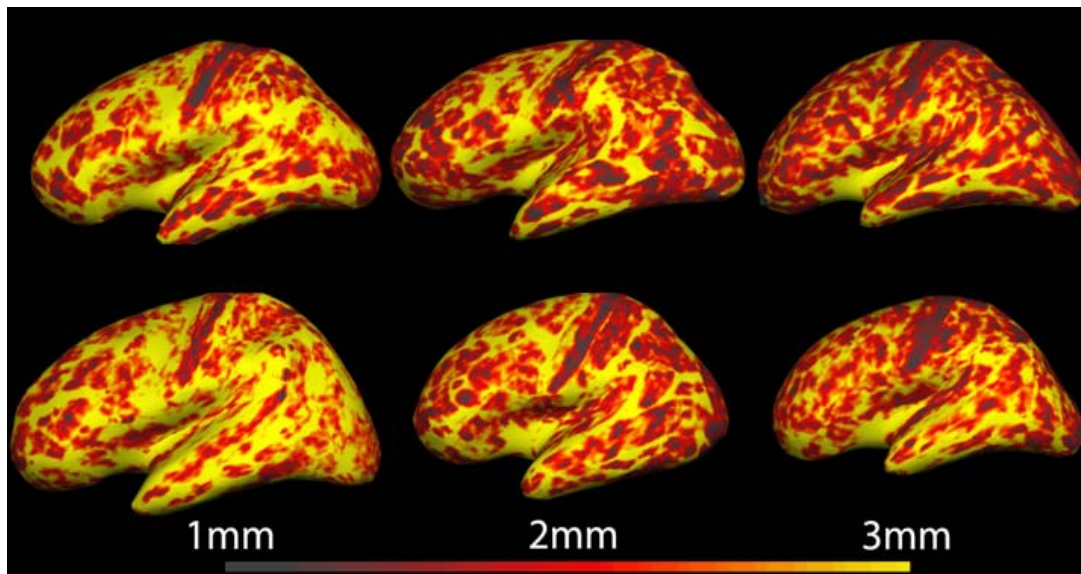


**Figura 11:** En la fila superior, aparece la superficie pial reconstruida a partir de cuatro IRM de diferentes sujetos. En “a” se muestra la transformación esférica de cada superficie. En “b” se observa la superficie canónica o molde, que muestra el promedio de los surcos y giros de diferentes cerebros. En “c” aparece la superficie inflada de cada cerebro una vez que ha sido alineado con el molde. También se puede observar una cuadrícula superpuesta a cada imagen, la cual permite la localización de un punto determinado en cada uno de los cerebros<sup>7</sup>.

Una vez que los cerebros han sido reconstruidos y alineados en un mismo sistema de coordenadas, se procede a calcular las características morfológicas de cada imagen. Por ejemplo, el grosor cortical se define como la distancia que existe entre el límite externo de la sustancia blanca y el límite externo de la superficie pial (sustancia gris) (**Figura 12**). También se puede obtener un mapa del grosor cortical en toda la superficie cerebral (**Figura 13**).



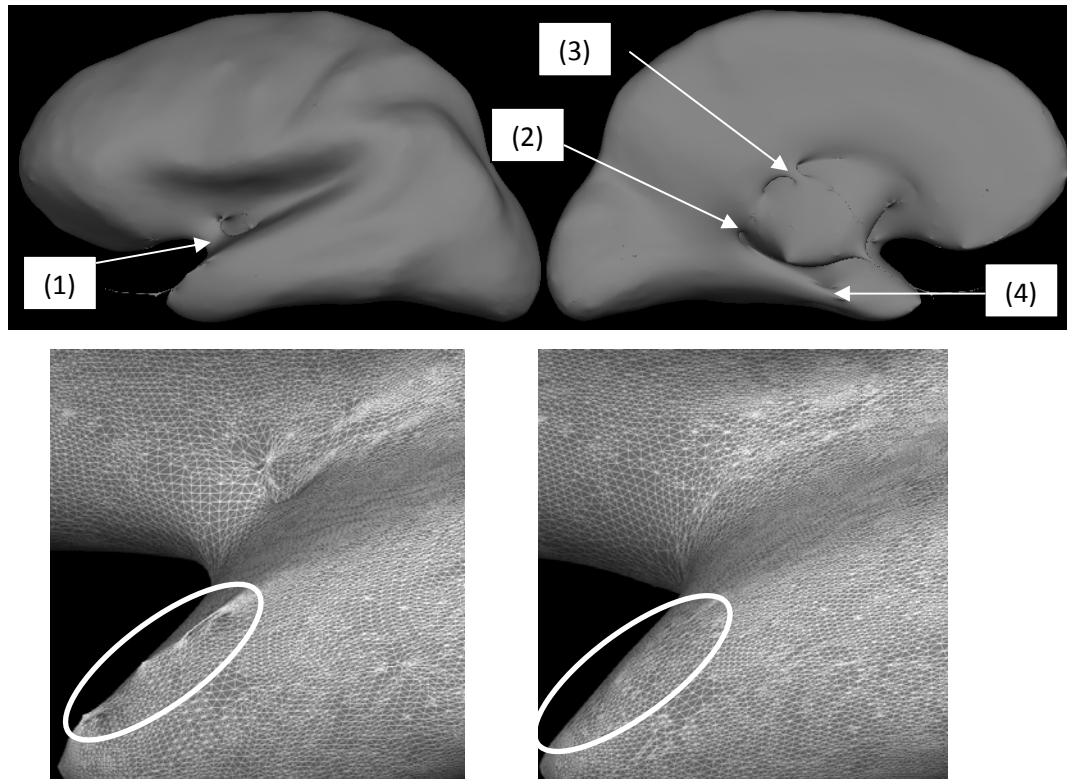
**Figura 12:** A la izquierda, se muestra en una IRM el límite de la sustancia blanca (línea amarilla) y el de la sustancia gris (línea roja). En el centro, aparecen las superficies reconstruidas en tres dimensiones de la sustancia gris (superficie pial) y de la sustancia blanca. El color verde representa las superficies externas y cóncavas y el color rojo las superficies convexas y profundas. A la derecha, se ilustra el concepto de grosor cortical, el cual se mide en cada punto azul y representa la distancia entre la superficie externa de la sustancia blanca y el límite externo de la sustancia gris (flechas verdes)<sup>7</sup>.



**Figura 13:** Mapas de grosor cortical del hemisferio izquierdo de 6 sujetos. Las zonas grises y rojas representan un menor grosor cortical, mientras que las regiones amarillas muestran un mayor grosor<sup>7</sup>. La escala al pie de la figura codifica en colores el grosor cortical.

#### **CONFIABILIDAD Y VALIDEZ DE LA RECONSTRUCCIÓN DE SUPERFICIE.**

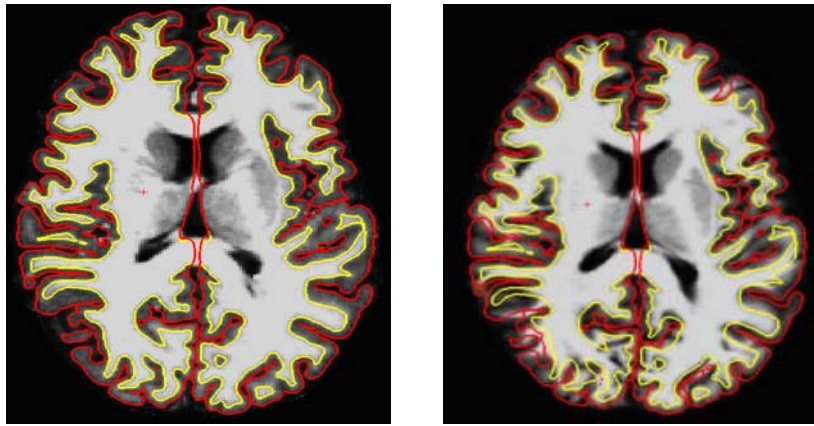
Un instrumento de medición es confiable si produce resultados consistentes en diferentes ocasiones<sup>11</sup>. Para que el proceso de reconstrucción sea confiable, ésta debe de representar fielmente tanto la topología como la geometría de la superficie cortical verdadera. Para determinar la confiabilidad de la topología se debe de revisar el resultado de la inflación del cerebro de cada individuo, con el fin de encontrar defectos producidos durante la reconstrucción. Este tipo de defectos son producto de la presencia de ciertas estructuras como los ganglios basales, el fórnix, el hipocampo o los ventrículos (**Figura 14**). Los defectos topológicos deben de ser reparados manualmente utilizando las herramientas que el programa Freesurfer ofrece. En parte inferior de la figura 14, se muestran los defectos topológicos de la superficie cortical y su reparación<sup>4</sup>.



**Figura 14:** En la fila superior, se observan defectos en la reconstrucción producidas por (1) los ganglios basales, (2) los ventrículos, (3) el fórnix y (4) el hipocampo. En la fila inferior, se muestran defectos topográficos corticales localizados en el lóbulo temporal (círculo blanco inferior izquierdo). A la derecha, se muestra su reparación con las herramientas de Freesurfer<sup>7</sup>.

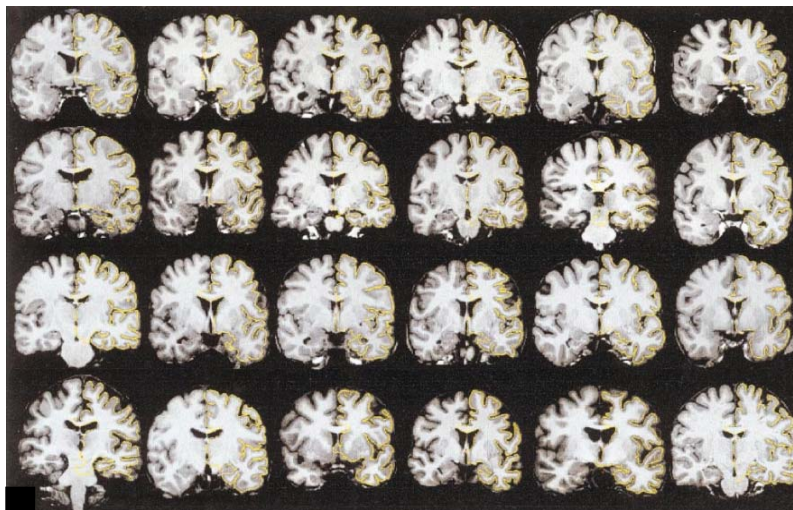
Es más difícil conocer la confiabilidad de la geometría de la reconstrucción superficie que la topología, dado que la geometría cerebral es muy variable entre diferentes individuos y no se conoce *a priori*. La confiabilidad del procedimiento se puede efectuar por medio de la inspección visual de la precisión con la cual la reconstrucción de superficie respetó los límites de la sustancia blanca y gris (**Figura 15**)<sup>4</sup>.





**Figura 15:** A la izquierda, se muestra una IRM en un plano axial que muestra los límites de la sustancia gris cortical (línea roja) y los límites de la sustancia blanca (línea amarilla) producidos por la reconstrucción de superficie. Puede observarse que la geometría ha sido respetada, dado que la línea roja y amarilla delimitan con precisión el contorno de la sustancia gris cortical y de la blanca, respectivamente. Esto ofrece una idea de la confiabilidad del proceso de reconstrucción. En contraste, aparece a la derecha una IRM en la que se pueden observar cómo en muchas regiones la línea roja y amarilla no se adosa fielmente al contorno de las sustancias gris y blanca, por lo que se concluye que el proceso de reconstrucción no es válido y tiene que repararse manualmente utilizando las herramientas del programa Freesurfer<sup>7</sup>.

Otra técnica útil para conocer la confiabilidad de la geometría de la reconstrucción de superficie es la comparación de la delimitación de la sustancia gris obtenida en 24 sujetos, utilizando diferentes equipos de IRM y diferentes protocolos de adquisición de las imágenes. En la **Figura 16** se muestran los resultados obtenidos de esta comparación.



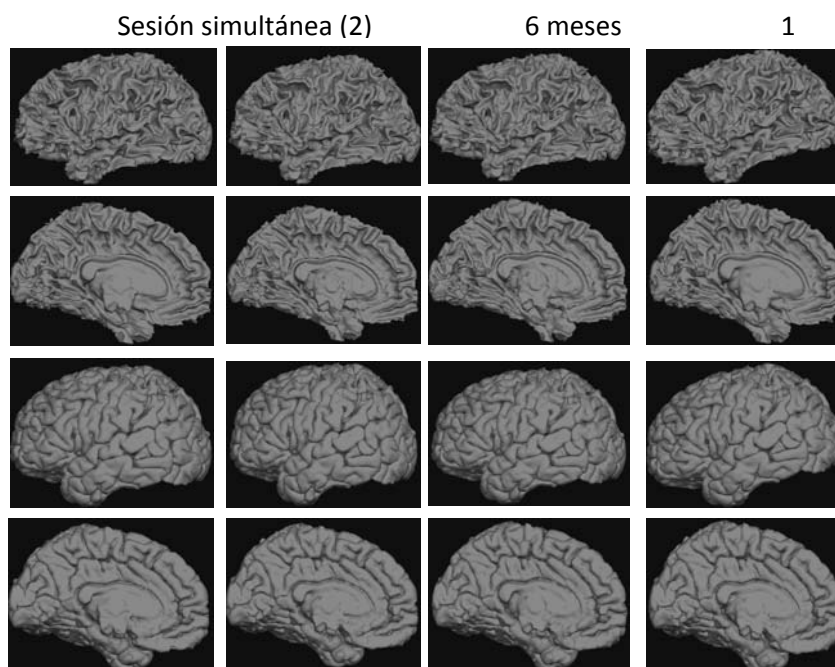
**Figura 16:** Cortes coronales de IRM pertenecientes a 24 sujetos. Cada una de las imágenes fue adquirida con equipos y protocolos de IRM diferentes. Nótese que el método de reconstrucción de superficie demostró una razonable delimitación de la sustancia gris (línea amarilla) del hemisferio izquierdo en los 24 sujetos<sup>4</sup>.

Finalmente, otra forma de saber la confiabilidad del procedimiento de reconstrucción, es efectuando el procedimiento en un mismo sujeto en diferentes ocasiones y observar los resultados de cada procedimiento. Esto se conoce como confiabilidad “test-retest”. Se realizó tres veces el procedimiento en un sujeto y se obtuvieron los resultados que se presentan en la **Figura 17**.



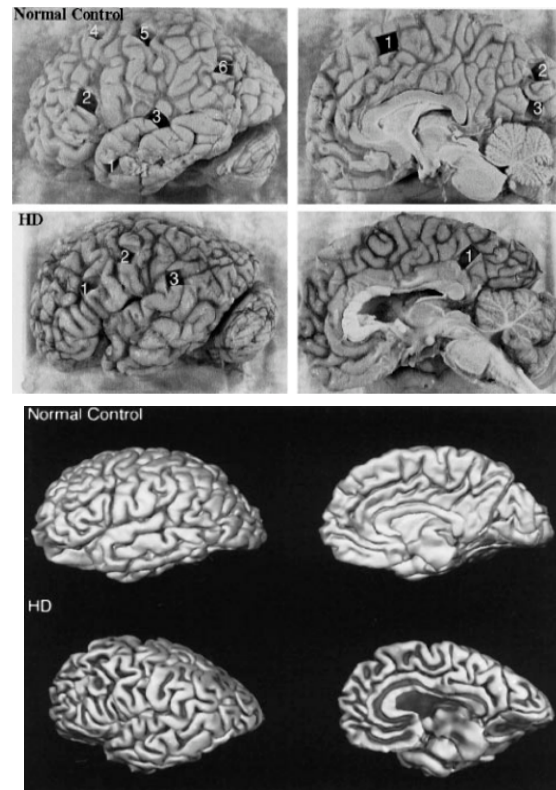
**Figura 17:** Se muestran los resultados de la reconstrucción de superficie realizado en tres ocasiones a un mismo sujeto. La reconstrucción del centro se hizo en el mismo momento que la reconstrucción de la izquierda. El resultado de la reconstrucción realizada en una sesión distinta realizada 3 días más tarde se muestra a la derecha. Nótese que las tres reconstrucciones son muy similares. Los autores reportaron que la correlación entre las imágenes es mayor al 96%<sup>4</sup>.

En la **Figura 18**, se observan cuatro reconstrucciones de superficie de un mismo sujeto, realizadas en la misma sesión y en diferentes momentos (6 meses y un año). Se puede notar que los resultados son muy similares en diferentes momentos.



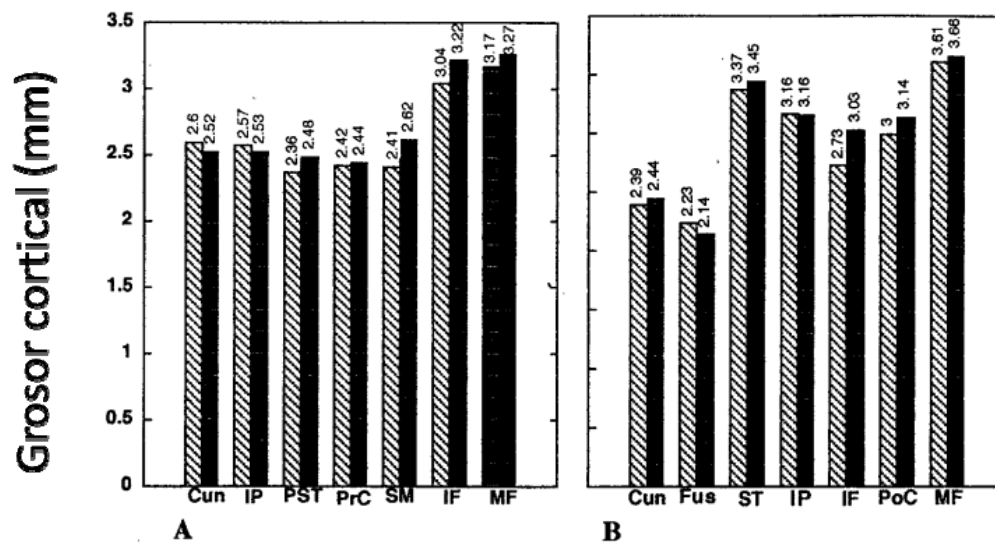
**Figura 18:** Confiabilidad temporal (test-retest) del proceso de reconstrucción de superficie en donde se muestran los resultados de la reconstrucción de superficie. En las dos filas superiores se observa la superficie de la sustancia blanca en vistas lateral y medial. En las dos filas inferiores se muestra la superficie pial. Estas reconstrucciones del hemisferio izquierdo pertenecen a un mismo sujeto de 7 años de edad y se llevaron a cabo en 2 sesiones simultáneas, después de seis meses y de 1 año.

La validez de un instrumento de medición se define como la capacidad de dicho instrumento para medir aquello para lo que ha sido diseñado<sup>11</sup>. En un estudio publicado por Rosas y cols. 2002<sup>12</sup> se comparó el grosor cortical obtenido por medio de técnicas histopatológicas habituales de 2 cerebros postmortem con el grosor cortical obtenido por la reconstrucción de superficie a partir de IRM de los mismos cerebros utilizando la aplicación Freesurfer. La diferencia entre ambas mediciones no superó los 0.2 mm y no fue estadísticamente significativa (**Figuras 19 y 20**).



**Figura 19:** En la ventana superior (fotografías postmortem), se muestran en la fila superior las vistas lateral y medial del cerebro de un sujeto sano (Normal control) y en la fila inferior las vistas lateral y medial de un sujeto con enfermedad de Huntington (HD). Los números representan los lugares en donde se midió el grosor cortical en los cerebros. En la ventana inferior (figuras 3D) aparecen las reconstrucciones de superficie de los cerebros postmortem del sujeto sano (fila superior) y del sujeto con HD (fila inferior), utilizando la aplicación Freesurfer<sup>12</sup>.





**Figura 20:** Comparación de la medición del grosor cortical en milímetros obtenida por dos métodos distintos en dos cerebros postmortem, uno de ellos normal y otro con enfermedad de Huntington (A y B, respectivamente). El eje vertical (Y) representa milímetros y el eje horizontal (X) representa a las regiones corticales en donde se midió el grosor cortical. Las mediciones realizadas con métodos histopatológicos se muestran en las barras con rayas, mientras que las obtenidas a través de la reconstrucción de superficie se ilustran en las barras sólidas. Las zonas en donde se midió el grosor cortical se presentan en la figura 19 (ventana superior) y corresponden a: **Cun**=cuneus, **IP**=inferior parietal, **ST**=superior temporal, **PrC**=precuneus, **IF**=inferior frontal, **MF**=frontal medial, **Fus**=giro fusiforme, **PoC**=postcentral<sup>12</sup>.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO: EL MODELO GENERAL LINEAL (MGL)

Una vez que los cerebros han sido reconstruidos y alineados, los datos están listos para el análisis estadístico. Este se llevó a cabo en tres pasos: 1) Se calcularon las diferencias de grosor cortical entre dos grupos, para ello se tomaron en cuenta variables como la edad, el sexo y el volumen cerebral total. Esto se hizo por medio de la utilización de la prueba “t” para dos grupos independientes utilizando el MGL. 2) Se empleó el método de Monte Carlo con 10,000 iteraciones y con un umbral de significancia de 0.05, para corregir el efecto de comparaciones múltiples. 3) Una vez obtenidas las regiones en donde se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos, éstas se proyectaron sobre un cerebro promedio y se delimitaron manualmente para calcular el grosor cortical de cada una de ellas, así como su área y volumen.

El MGL explica la variable de respuesta o dependiente, escrita como “Y” en términos de una combinación lineal de variables explicadoras que se denotan “X” más un error, que se escribe “e”. El MGL tiene 3 pasos: 1) especificación del Modelo; 2) Estimación de los parámetros e 3) Inferencia<sup>13,14,15</sup>. El MGL recibe su nombre dado que utiliza la combinación lineal de los datos de cada variable explicadora y puede ser utilizado de

manera general en diversas pruebas estadísticas como el análisis de varianza (ANOVA) o la prueba “t”.

En el caso del presente estudio se midió una variable de respuesta o independiente “Y” la cual tiene un número determinado de observaciones:  $Y_j$  ( $j=1, \dots, J$ ). La variable “Y” es aleatoria y en el presente estudio representa el grosor cortical (GC) o la densidad de las sustancias gris y blanca. Cada  $Y_j$  tiene un grupo o número determinado de variables explicadoras o independientes que se escribe como “L”, y el número de la variable explicadora se escribe  $x_1$  para la variable explicadora 1,  $x_2$  para la variable explicadora 2 etc., así el número de cada variable explicadora es  $l=1, \dots, L$ . Las variables  $x$  pueden ser continuas, discretas o dicotómicas codificadas como por ejemplo por los números 0 y 1. A esto se le conoce como variables “dummy”<sup>13</sup>.

La fórmula del MGL se escribe:

$$Y_j = X_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + X_{jL}\beta_L + e_j \quad (1)$$

La letra  $\beta$  representa algún parámetro o valor desconocido correspondiente a cada una de las “L” variables explicadoras:  $x_{jl}$ . La prueba estadística “t” para dos muestras es un caso especial del MGL. En el caso del presente trabajo  $Y_{j1}$  y  $Y_{j2}$  representan a las variables de respuesta de dos grupos independientes, 1 sujetos sanos y 2 sujetos con TDAH. La letra “q” representa al número de grupos 1 y 2. La prueba “t” evalúa la hipótesis nula de que no existen diferencias entre las medias de las variables “Y” entre ambos grupos:  $H_0: \mu_1 = \mu_2$ . La letra  $j$  indica las observaciones en ambos grupos. La ecuación que describe la prueba “t” para grupos independientes de acuerdo al MGL se escribe:

$$Y_{qj} = \mu_q + e_{qj} \quad (2)$$

El sufijo “q” del parámetro  $\mu$  indica que existen dos niveles para el efecto del grupo,  $\mu_1$  y  $\mu_2$ . Utilizando dos variables dummy la ecuación anterior puede ser escrita como:

$$Y_{qj} = x_{qj1}\mu_1 + x_{qj2}\mu_2 + e_{qj} \quad (3)$$

Las variables dummy indican la pertenencia a un grupo:  $x_{qj1}$  indica si la observación  $Y_{qj}$  procede del grupo 1, en cuyo caso se le asignará el valor arbitrario de 1 cuando  $q=1$ , y 0

cuando  $q=2$ . De manera similar, a la variable  $\mathbf{X}_{qj2}$  se le asignará un valor arbitrario de 0 cuando  $q=1$  y de 1 si  $q=2$ .

El MGL puede ser expresado utilizando notación matricial. Si se escribe la ecuación (1) para cada observación  $j$ , esto resultara en un conjunto de ecuaciones simultáneas:

$$\begin{aligned} Y_1 &= x_{11}\beta_1 + \dots + x_{1l}\beta_l + \dots + x_{1L}\beta_L + \epsilon_1 \\ &\vdots = \vdots \\ Y_j &= x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + x_{jL}\beta_L + \epsilon_j \\ &\vdots = \vdots \\ Y_J &= x_{J1}\beta_1 + \dots + x_{Jl}\beta_l + \dots + x_{JL}\beta_L + \epsilon_J \end{aligned}$$

Estas ecuaciones pueden ser escritas con notación matricial:

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_j \\ \vdots \\ Y_J \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1l} & \cdots & x_{1L} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{j1} & \cdots & x_{jl} & \cdots & x_{jL} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{J1} & \cdots & x_{Jl} & \cdots & x_{JL} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_l \\ \vdots \\ \beta_L \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \vdots \\ \epsilon_j \\ \vdots \\ \epsilon_J \end{pmatrix}$$

y al final esta matriz puede ser resumida en la siguiente ecuación:

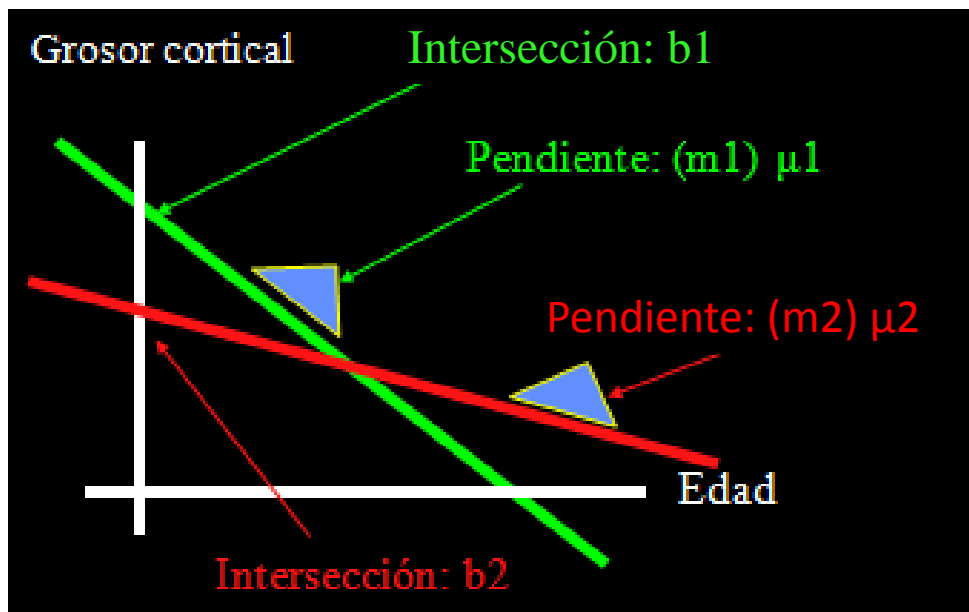
$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{e} \quad (4)$$

En donde  $\mathbf{Y}$  es la columna vector de observaciones,  $\mathbf{e}$  es la columna vector de los errores y  $\boldsymbol{\beta}$  es la columna vector de los parámetros desconocidos y se escribe  $\boldsymbol{\beta} = [\beta_1, \dots, \beta_l, \dots, \beta_L]^\top$ . La matriz  $\mathbf{X}$  que contiene todos los elementos de las variables  $x_{ji}$  se le denomina “diseño de la matriz”. Esta contiene una fila por observación y una columna por variable explicadora.

Una vez que el diseño de la matriz ha sido completado se procede a la **estimación de los parámetros**, los cuales deben “ajustar” lo mejor posible a los datos reales. El método para lograr esto se denomina “cuadrados ordinarios mínimos”. La suma de cuadrados

residuales refleja la diferencia entre los valores reales y los valores ajustados a la recta de regresión y se asegura que sean mínimos, o sea lo más cercano a cero. Para ello se utilizan conceptos del cálculo diferencial (derivadas). Estos mismos cálculos se usan para estimar los parámetros. Los parámetros en este caso son las pendientes que representan el grosor cortical. Tales parámetros se representan como  $\mu_1$  y  $\mu_2$  para cada grupo (sanos y TDAH). Conociendo estos parámetros se puede utilizar la fórmula del estadístico “t” para dos muestras independientes y así hacer inferencias entre ambos grupos (**Figura 21**)<sup>13, 14,15</sup>.

$$T = \frac{\hat{\mu}_1 - \hat{\mu}_2}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 (1/n_1 + 1/n_2)}} \quad (5)$$



**Figura 21:** La ecuación 5 compara las pendientes de cada grupo para saber si existe una diferencia, es decir, si la diferencia entre las pendientes es distinta a cero (0), entonces existen diferencias significativas en el grosor cortical entre ambos grupos. Línea verde: sujetos sanos, línea roja: sujetos con TDAH. En este ejemplo solo se utiliza una variable independiente que es la edad.

Sin embargo, dado que en el presente estudio se incluyeron en el MGL más de una covariable (ej. edad, sexo, volumen cerebral total) no es posible graficar en más de tres dimensiones pero se presenta la matriz empleada (**Figuras 22, 23, 24, 25**).

Grosor cortical o densidad

Grupo 1 Observación

$$\begin{array}{l}
 y_{11} = 1*b_1 + 0*b_2 + x_{11}*m_1 + 0*m_2 \\
 y_{12} = 1*b_1 + 0*b_2 + x_{12}*m_1 + 0*m_2 \\
 y_{21} = 0*b_1 + 1*b_2 + 0*m_1 + x_{21}*m_2 \\
 y_{22} = 0*b_1 + 1*b_2 + 0*m_1 + x_{22}*m_2
 \end{array}$$

**Figura 22:** La matriz está compuesta por “Y” que es el grosor cortical o la densidad de sustancia gris o blanca. “1” significa grupo 1 y “2” grupo 2. En el rectángulo rojo aparecen “1” y “0”. Es el código para el grupo 1 cuando el grupo es 1 y 0 cuando el grupo es 2. La letra b1 verde significa la intersección de la línea de regresión del grupo 1 con el eje de las ordenadas y b2 rojo es la intersección de la línea de regresión con el eje de las ordenadas. X11 representa a una variable independiente perteneciente al grupo 1 y es la primera observación. X12 refleja una variable independiente perteneciente al grupo 1 pero corresponde a la observación número 2. X21 refleja una variable independiente del grupo 2 y su primera observación. X22: representa una variable predictora perteneciente al grupo 2 y es la segunda observación. La letra y número m1 verde significa la pendiente de la línea de regresión del grupo 1 y m2 rojo corresponde a la pendiente de la línea de regresión de los datos del grupo 2.

$$\begin{bmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ y_{21} \\ y_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & x_{11} & 0 \\ 1 & 0 & x_{12} & 0 \\ 0 & 1 & 0 & x_{21} \\ 0 & 1 & 0 & x_{22} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \\ m_1 \\ m_2 \end{bmatrix}$$

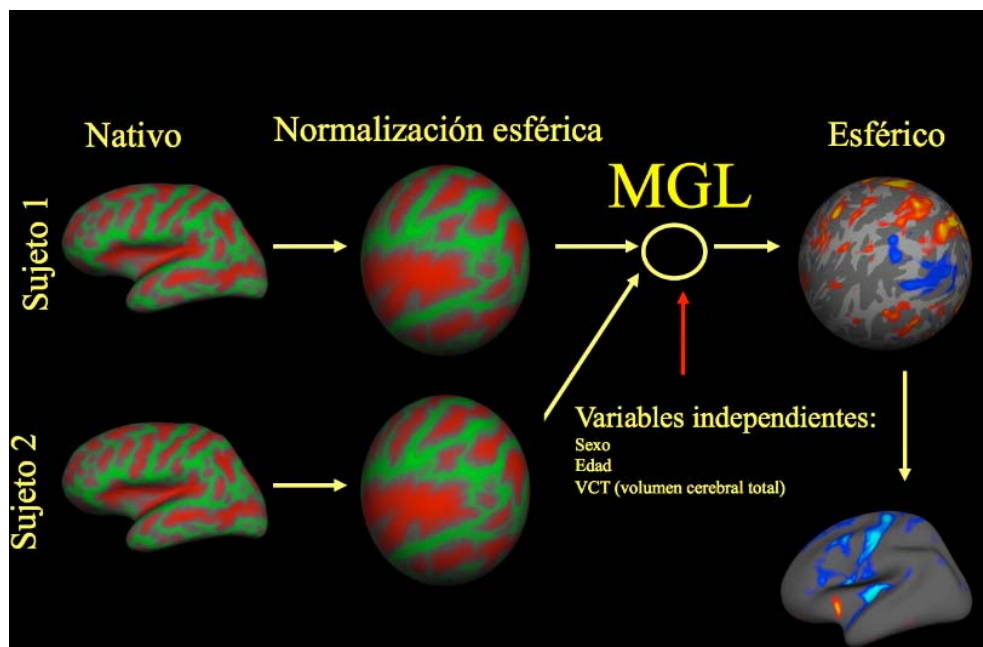
$$\boxed{Y = X * \beta}$$

**Figura 23:** Representación matricial y fórmula del MGL.

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{cccccc}
 & \text{Grupo femenino} & & \text{Edad de masculino} & & \\
 & \text{Grupo masculino} & & & \text{Edad femenino} & \\
 & & & & & \text{VCT masculino} \\
 \mathbf{X} = & \left[ \begin{array}{cc|cc|cc}
 1 & 0 & 1 & 0 & 10 & 0 & 1400 & 0 \\
 1 & 0 & 1 & 0 & 15 & 0 & 1500 & 0 \\
 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 20 & 0 & 1300 \\
 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 25 & 0 & 1250
 \end{array} \right] \\
 & \text{Grupo} & \text{Sexo} & \text{Edad} & & & \text{VCT} & \text{VCT femenino} \\
 \mathbf{C} = & \left[ \begin{array}{cccccc}
 -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0
 \end{array} \right] \\
 & & & & & & & 
 \end{array}
 \end{array}$$

Prueba la diferencia en la pendiente entre grupos

**Figura 24:** La matriz utilizada se escribe substituyendo la codificación y los valores absolutos de las variables independientes. La letra "C" muestra el vector que codifica las diferencias de grosor cortical o densidad entre grupos de sujetos sanos y con TDAH. (VCT: volumen cerebral total)<sup>13, 14, 15</sup>.



**Figura 25:** Se ilustra la introducción de los datos de dos cerebros y de las variables independientes al modelo general lineal para realizar el análisis estadístico. Las diferencias de grosor cortical se codifican en una barra de colores que indica la significancia y se proyectan sobre un cerebro promedio inflado<sup>13, 14, 15</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- 1) Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology* 1998;179:173–179.
- 2) Fischl B, Dale AM, Sereno MI, Tootell RBH, Rosen BR. A coordinate system for the cortical surface. *NeuroImage* 1998;7:S740.
- 3) Van Essen DC, Drury HA, Joshi SC, Miller MI. Comparisons between human and macaque using shape-based deformation algorithms applied to cortical flat maps. *NeuroImage* 1997; 5:S41.
- 4) Dale AM, Sereno MI Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1993; 5:162–176.
- 5) Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. T. Medical Publishers, New York, 1988.
- 6) Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1994; 18:292–205.
- 7) Zollei, L.; Stevens, A.; Reuter, M.; Schmansky, N. (2010, Julio 8-9). FreeSurfer Tutorial and Workshop. *FreeSurfer Wiki*. Retomado en Julio 2010 de: <https://surfer.nmr.harvard.edu/fswiki/FsTutorial>
- 8) Davatzikos C, Bryan RN. Using a Deformable surface model to obtain a shape representation of the cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1996; 15:785–795.
- 9) Sereno MI, Dale AM, Liu A, Tootell RBH. A Surface-based coordinate system for a canonical cortex. *Neuroimage* 1996; 3:S252.
- 10) Fischl B, Sereno MI, Tootell RBH, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping* 1999; 8:272-284.
- 11) Argimon JM, Jiménez J. Validación de cuestionarios. Argimon, J.M.; Jiménez Editores. *Métodos de Investigación-Clinica y Epidemiológica*. Harcourt; 2000, p. 167-175.
- 12) Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, RJ, Ferrante RJ, Salat DH, Van der Kouwe A, Jenkins BG, Dale AM, Fischl B. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 2002; 58:695-701.
- 13) Kiebel S & Holmes A. The General Linear Model. Friston J., Ashburner J., Kiebel S. Editors. *Statistical Parametric Mapping* . Academic Press;2007, p. 101-125.
- 14) Feinstein AR. Parametric Sampling: Z and “t” Test. In Feinstein A. editor. *Principles of Medical Statistics*. Chapman & Hall/CRC Press; 2002, p.221-243.
- 15) Feinstein AR. Outline of goals and methods. In Feinstein AR editor. *Multivariable Analysis an Introduction*. Yale University Press; 1996, p. 1-59.

## ANEXO 2

### PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL ALUMNO DURANTE EL PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

- 1) Construction, validity and reliability, of the Screening scale "FASCT" for attention deficit hyperactivity disorder in adults. (Self-reported and observer versions). Luis Guillermo Almeida Montes, Alejandra Friederichsen Alonso, Ana Olivia Hernández, Rafael Rodríguez Carranza, Francisco De La Peña Olvera, Francisco Cortés Sotres. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 34(4):231-238, 2006. Artículo original.
- 2) ADHD prevalence in adults outpatients with nonpsychotic psychiatric illnesses. Luis Guillermo Almeida Montes, Ana Olivia Hernández García, Josefina Ricardo-Garcell. *Journal of Attention Disorders*, 11:150.156, 2007. Artículo original
- 3) Alteraciones estructurales encefálicas en el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: una actualización Primera parte. Luis Guillermo Almeida Montes, Josefina Ricardo-Garcell, Hugo Prado Alcántara, Reyna Beatriz Martínez García. *Salud Mental*, 32:503-512,2009. Artículo de revisión.
- 4) Alteraciones estructurales encefálicas en el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: una actualización Segunda parte. Luis Guillermo Almeida Montes, Josefina Ricardo-Garcell, Hugo Prado Alcántara, Reyna Beatriz Martínez García. *Salud Mental*, 33:77-84,2010. Artículo de revisión.
- 5) Right cerebellar cortex volume of three age groups females with ADHD. Almeida Montes Luis Guillermo, Ricardo-Garcell Josefina, Barajas Lázaro, Prado Hugo, Martínez R. Beatriz, Antonio Fernández-Bouzas. *Journal of Attention Disorders*, DOI: 10.1177/10870547 10366421, 2010. Artículo original aceptado para su publicación el 16 de febrero del 2010.
- 6) Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder. Almeida Montes Luis Guillermo, Ricardo-Garcell Josefina, Barajas Lázaro, Prado Hugo, Martínez R. Beatriz, Antonio Fernández-Bouzas. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 35: 238-246,2010.
- 7) Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. Almeida Montes Luis Guillermo, Ricardo-Garcell Josefina, Barajas Lázaro, Prado Hugo, Martínez R. Beatriz, Antonio Fernández-Bouzas. *Journal of Psychiatry Research*, DOI:10.1016/J.Jpsychyres.2010.04.026, 2010. Artículo original aceptado para su publicación 20 de abril del 2010.



- 8) Brain Cortical Thickness in Children, Adolescents and Adults with attention Deficit Hyperactivity disorder. Luis Guillermo, Ricardo-Garcell Josefina, Prado Hugo, Antonio Fernández-Bouzas, Luis Concha, Martín Gallegos. Enviado a la revista Journal of Psychiatry & Neuroscience. Actualmente en revisión.