

Hallazgos morfológicos subcorticales en cerebros infantojuveniles con trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Elba Beatriz TORNESE*; Claudia Gabriela DOGLIOTTI**;
Martín Javier MAZZOGLIO Y NABAR***

RESUMEN

Introducción: El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) presenta alteraciones anatómicas por neuroimágenes. **Objetivo:** Correlacionar volúmenes del caudado (C), putamen (P) y globo pálido (GP) con el volumen cerebral (VC) de pacientes TDAH, en relación con controles mediante el uso de resonancia magnética (RM). **Material y método:** Se evaluó a 32 niños y adolescentes, 16 masculinos y 16 femeninas, edades de entre 5 y 18 años, diagnosticados con TDAH (DSM IV) y sin medicación psicofarmacológica. Se estudiaron morfométricamente los encéfalos. Se midieron VC, C, P y GP, que se compararon con 32 controles. Fueron criterios de exclusión los antecedentes de enfermedad neurológica, psiquiátrica, traumatismo craneoencefálico y enfermedades orgánicas generales. **Resultados:** Se halló reducción del VC en TDAH de 7,49% ($p < 0,0001$). Se registró una disminución del 3,07% del C izquierdo ($p < 0,001$) respecto a los controles, el mismo fue de 0,65% menor que el derecho. El P registró una disminución del 0,83% respecto a los controles, manteniendo la asimetría. El GP fue 7,5% menor ($p < 0,0001$) con reducción del 0,67% del GP izquierdo respecto al derecho en pacientes TDAH. **Conclusiones:** El TDAH se asoció con una disminución global del VC. Los núcleos basales presentaron reducciones significativas vinculadas al circuito responsable de la clínica.

PALABRAS CLAVE: Morfología. Anatomía. Resonancia magnética. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

* Psiquiatra, Médica Legista. Servicio del Hospital de Salud Mental Dr. Braulio A. Moyano. Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Argentina).

** Psiquiatra y Docente Auxiliar del Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Argentina).

*** Docente Auxiliar de los Departamentos de Anatomía y de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Argentina).

Correspondencia: Dra. Elba Beatriz Tornese, Jefa de Servicio del Hospital de Salud Mental Dr. Braulio A. Moyano, III Cátedra de Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Warnes 910 1ºB. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina. Correo electrónico: neurobiolaain@yahoo.com.ar.

Recibido: 5-4-2007 Aceptado: 14-7-2007

SUBCORTICAL MORPHOLOGICAL FINDINGS IN BRAINS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

SUMMARY

Introduction: Anatomical changes in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) patients are presented as neuroimages. Objective: To correlate volumes of the caudate nucleus (C), putamen (P) and pale globe (PG) with the cerebral volume (CV) of ADHD patients, in relation to controls made by means of the use of magnetic resonance (MR). Material and Method: 32 children and adolescents were evaluated, 16 male and 16 female, aged between 5 to 18 years, diagnosed with ADHD (DSM IV) and not taking any psychopharmacological medication. Their brains were studied morphometrically. CV, C, P and PG were measured and compared with 32 controls. Any background of neurological or psychiatric illness, traumatic brain injury and general organic illnesses were taken as grounds for exclusion. Results: A 7,49 % ($p < 0,0001$) reduction of the CV was found in ADHD patients. A 3,07 % ($p < 0,001$) decrease of the left C was registered compared to the control panel, this being 0,65 % less than the right. The P registered a decrease of 0,83 % against the control panel, maintaining the asymmetry. The PG was 7,5 % less ($p < 0,0001$), with a reduction of 0,67 % of the left PG compared to the right in patients suffering with ADHD. Conclusions: ADHD is associated with an overall decrease of the CV. The basal ganglia presented significant reductions linked to the circuit responsible for the clinic features.

KEY WORDS: Morphology. Anatomy. Magnetic resonance. Attention deficit hyperactivity disorder.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios, tanto en niños y adolescentes como en adultos, han revelado que más del 90 % del volumen total del cerebro de un adulto joven se alcanza a los cinco años;¹ sin embargo, esta estabilidad del volumen total del cerebro durante la infancia y la adolescencia parece enmascarar cambios complejos que ocurren en la sustancia blanca (SB) y la gris (SG), así como en compartimientos subcorticales.² Resulta útil recordar que el aumento en la mielinización se produce como un incremento lineal del volumen de la SB durante la edad pediátrica y es mayor en hombres.³ La heterogeneidad en el desarrollo de la SB se observó en el cuerpo calloso pues las áreas rostrales se incrementan inicialmente, con un crecimiento posterior en la adolescencia.⁴ La SG también muestra un patrón heterogéneo: los volúmenes alcanzan su pico máximo alrededor de los 12 años en las regiones frontales y parietales, y alrededor de los 16 años en el lóbulo temporal. El volumen total de la SG continúa aumentando hasta la mitad de la adolescencia, antes de disminuir durante la parte

final de la misma.² Esta disminución se debería a mecanismos de eliminación selectiva de conexiones neuronales. De manera similar, el núcleo caudado alcanza su máximo volumen antes de los 10 años.

Distintas investigaciones⁵⁻⁹ reportaron, por método morfométrico mediante resonancia magnética (RM), que los cerebros de los niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) son significativamente más pequeños en promedio a través de la infancia y de la adolescencia, cuando se comparan con los cerebros de niños normales sanos^{8,9} (tabla 1). Asimismo, nuestras investigaciones preliminares cuantitativas por *voxels* según Ashburner y Friston,¹⁰ utilizando resonancia magnética, registraron una reducción del volumen cerebral total (VCT) del 7,49% (t-Test: $t = 5,53$; $p < 0,0001$) en niños y adolescentes de ambos sexos con TDAH en relación con los controles normales.^{11,12} Por lo tanto, surge una coincidencia referida a la disminución del volumen cerebral total en pacientes con TDAH, ya evidenciada en la niñez. Además de esta disminución global del volumen cerebral existen pruebas que sustentan la alteración de un circuito específico prefronto-córtico-estriato-palidal con conexiones recíprocas con el cerebelo que se implicaría generando los síntomas del TDAH.

TABLA 1. ANÁLISIS COMPARATIVO DE TRABAJOS CIENTÍFICOS PUBLICADOS SEGÚN AUTOR Y MÉTODO UTILIZADO EN INDIVIDUOS CON TDAH Y CONTROLES NORMALES

Estudio	Media	Controles			TDAH			Total	Cambios
		Media	DS	n	Media	DS	n	n	
Alward	Vol. representativo	305,6	14,5	11	295,9	17,9	10	21	3,17
Filepk	Vol. hemisferio derecho	659,4	47,1	15	637,9	47,4	15	30	4,78
Bullmore	Voxels SG y SB	1342,1	129,11	16	1302,3	142,5	18	34	2,79
Bussing	Hemisferios	1172	89	19	1182,5	93,1	12	31	-0,905
Hesslinger	Volumen total cerebral	1075	118,5	17	1174,3	187,8	8	25	-9,24
Mostofsky	Voxels SG y SB	1241,4	54,7	12	1138	101,7	12	24	8,33
Castellanos	Voxels SG y SB	1104,2	111,3	139	1059,4	117,5	152	291	4,08
Hill	Cerebro sin ventrículos	1425,2	148	24	1301,1	103,5	23	47	8,71
	Total / promedios			253				503	2,74

El circuito que involucra a los núcleos basales (NB), la corteza prefrontal¹³ y el cerebelo se ha relacionado, desde hace varios años, con el TDAH. Castellanos y cols.,¹⁴ entre otros, con estudios de medición volumétrica utilizando imágenes de RM, hallaron reducción de la asimetría prefrontal en pacientes TDAH por reducción del hemisferio derecho, pero en normales fue mayor la corteza prefrontal derecha en relación con la izquierda (invirtiéndose esta relación en los pacientes). También, en sus investigaciones observaron volúmenes de núcleo caudado con desviaciones de la normalidad y menores volúmenes de hemisferios cerebelares en niños. Otros investigadores como Filipek y cols.,⁶ hallaron reducción del vermis cerebelar. Teniendo en cuenta que la corteza prefrontal interviene en el proceso atencional y que, tanto los núcleos basales como el cerebelo participan en la cognición y la motilidad, consideramos pertinente la posibilidad de que al estar ciertas estructuras del circuito córtico-estriato-pálido-talámico-cortical y del circuito córtico-ponto-cerebelo-tálamo-cortical involucradas, se hallen alteraciones funcionales en ambos circuitos. Al respecto, tuvimos en cuenta nuestros estudios morfométricos de corteza prefrontal y de cerebelo por RM en niños y adolescentes.¹¹ En relación con la corteza prefrontal, hallamos en individuos con TDAH un 4,44% menos de corteza prefrontal (t-Test: $t = 14,83$; $p < 0,001$) que en controles, registrándose por estudio de correlación de volumen de sustancia gris de corteza prefrontal en función del volumen cerebral total, un mayor volumen-dependencia en pacientes TDAH en relación con los controles (R^2 TDAH = 0,96, R^2 control = 0,089). También observamos una significativa reducción de la sustancia blanca respecto a los controles (t-Test: $t = 3,659$; $p < 0,001$), cuyo volumen en pacientes con TDAH se determinó un 5,70% menor que en los controles ($p < 0,001$; t-Test). Su relación con el volumen cerebral total (VCT) en pacientes fue directamente proporcional ($R^2 = 0,89$) y en los controles se determinó un volumen dependiente de la misma ($R^2 = 0,99$). Con respecto al cerebelo total, registramos dimensión volumétrica en pacientes TDAH de 4,75% (t-Test: $t = 2,86$; $p < 0,01$); y en el vermis cerebelar se halló un 11,34% de menor volumen que en los controles (t-Test: $t = 3,61$; $p < 0,001$). Por lo menos en niños varones con TDAH el circuito alterado parece incluir las regiones prefrontales derechas, los núcleos basales (NB), los hemisferios cerebelares y una subregión del vermis cerebelar.^{11,12,15,16} También, por tomografía axial computarizada, con respecto a la corteza prefrontal se comunicó una disminución de la asimetría en niños TDAH en relación con controles,¹⁷ reduciéndose el hemisferio derecho, pues en normales existe agrandamiento del hemisferio derecho rostral en relación con el izquierdo (según lo demostrara Weinberger y cols).¹⁸ Además, en adolescentes, los estudios cuantitativos de Castellanos y cols.¹⁴ por RM registraron una región prefrontal derecha reducida en varones en relación con controles. En nuestras investigaciones hallamos reducción significativa de corteza prefrontal derecha (CPFD) en varones, en relación con controles ($p < 0,001$, t-Test), pero en pacientes con VCT > 1.140 ml, debido a que en el resto de los casos la corteza prefrontal izquierda (CPFI) fue un 2,36% menor

(t-Test: $t = 3,67$; $p < 0,0001$) en relación con controles, manteniéndose la significación estadística en varones TDAH ($p < 0,001$, t-Test).¹¹ Teniendo en cuenta los datos de los estudios realizados resulta necesario aumentar la casuística y efectuar un estudio comparativo entre las mediciones de CPFD y CPFI de ambos sexos, para precisar las diferencias de género. Basándonos en estos estudios intentamos especificar el compromiso cerebral en relación con los núcleos basales (NB) y su implicación en la asimetría de estas estructuras y, de esta manera, ampliar nuestro conocimiento sobre las mediciones cerebrales en niños y adolescentes con TDAH.

Finalmente, los hallazgos de distintas investigaciones han delimitado el compromiso encefálico en este trastorno mental y según nuestros estudios hemos podido determinar reducción de sustancia gris (SG) y de sustancia blanca (SB) cerebral en pacientes con TDAH. Por lo tanto, creemos que, además, se podría especificar la alteración de la distribución de la SG y de la SB encefálica según la ubicación pues fundamentaría los síntomas de este trastorno, lo que se debe investigar correlacionando las estructuras involucradas.

El objetivo de esta investigación es correlacionar los volúmenes del núcleo caudado, putamen y globo pálido con el volumen cerebral total de pacientes con TDAH, en relación con sus respectivos controles mediante el uso de resonancia magnética (RM), a fin de determinar su implicación.

MATERIAL Y MÉTODO

Se evaluaron 32 niños y adolescentes, 16 masculinos y 16 de sexo femenino (media de edad = 11,47 años; DS = 3,943), diagnosticados previamente con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (DSM-IV), sin discriminar los subtipos psiquiátricos de la patología y sin medicación psicofarmacológica.

El grupo de niños y adolescentes con TDAH pertenece a pacientes ambulatorios que, luego de las evaluaciones psiquiátrica y neurológica, fue derivado al centro especializado de Diagnóstico Médico para la realización de Resonancia Magnética Nuclear. Los criterios de inclusión fueron: niños y adolescentes, de edades entre 5 y 18 años, de ambos sexos, con parámetros diagnósticos de TDAH del DSM-IV, diestros según la adaptación del inventario de Edimburgo (Oldfield, 1971) y que no recibieran psicofármacos. Los criterios de exclusión fueron: comorbilidades^{19,20} (tener otros trastornos mentales, neurológicos o patologías orgánicas generales), antecedentes de abuso de sustancias y de traumatismos craneoencefálicos.

El grupo de pacientes fue comparado con otro de 32 individuos controles, derivados por los médicos tratantes a Diagnóstico Médico para la realización de resonancia magnética nuclear con el objeto de descartar patología orgánica. Los criterios de inclusión del grupo control fueron: no presentar enfermedad neurológica o trastorno mental,

patología general orgánica ni antecedentes de abuso de sustancias y de traumatismos craneoencefálicos. Tampoco que se encuentren recibiendo fármacos, y con imágenes cerebrales informadas como normales. Ambos grupos fueron pareados por edad, sexo, educación y dominancia manual.

Se estudiaron morfométricamente los encéfalos por RM durante el período comprendido entre marzo de 2005 y enero de 2006. Se midió el volumen cerebral (VC), cuantificando y analizando en ambos hemisferios el volumen de los núcleos basales (NB): caudado (C), putamen (P) y globo pálido (GP), en los que se discriminaron los resultados, analizándose su asimetría. Las imágenes aportaron información tridimensional por la sección de los cortes. Las mismas se realizaron en T1 mediante cortes de 2 mm en el plano axial y de 2 mm en el plano coronal. Luego, las imágenes fueron usadas para la digitalización, reconstrucción en 3D y extracción de estructuras que se cuantificaron volumétricamente. Ningún individuo necesitó medicación sedativa. La cuantificación de los parámetros neuroanatómicos se procesó mediante las técnicas de *regions of interest* (ROI) por delimitación manual que se centra en regiones específicas y de *voxel-based morphometry* (VBM),¹⁰ que permite detectar diferencias en la intensidad de la sustancia gris o la sustancia blanca. Las diferencias en intensidad de la señal (IS) se midieron en consola con una función de análisis de *regions of interest* (ROI), otorgando valor relativo de IS a las estructuras en estudio. En cambio, el método VBM de análisis de conjunto de todo el cerebro (*voxel a voxel*) aplica modelos estadísticos para examinar diferencias cerebrales significativas, que hacen que el procesamiento de los datos sea casi totalmente independiente del usuario.²¹ Este método se realizó según la metodología descrita por Ashburner y Friston.¹⁰ Una vez transformadas las imágenes en 3D se analizaron, normalizándose espacialmente mediante la transformación de los datos de todos los intervinientes al mismo espacio estereotáxico estándar. Las imágenes de sustancia gris fueron corregidas (limpiadas) al igual que las de la sustancia blanca. Asimismo, se procedió a la aplicación de la magnetización centrada en los núcleos basales, con una secuencia de tres cortes volumétricos por estructura.

El método de ROI fue aplicado para la cuantificación del volumen cerebral total (VCT), como parámetro comparativo con el de VBM.

El método de VBM se aplicó para la cuantificación de: Volumen Cerebral (VC); volumen de caudado (C); volumen del caudado izquierdo (Cizq); volumen del caudado derecho (Cder); putamen izquierdo (Pizq); putamen derecho (Pder); globo pálido (GP); globo pálido izquierdo (GPizq); globo pálido derecho (GPder); lenticular (L); lenticular izquierdo (Lizq) y lenticular derecho (Lder).

Se obtuvo el análisis estadístico de los grupos a partir de la comparación de los parámetros anatómicos arriba mencionados por el método de VBM. Del análisis se extrajo la media (M), la desviación estándar (DS), el error estándar (ES), el coeficien-

te de variación (CV), la moda (Mo), el máximo (max), el mínimo (min) y la diferencia porcentual entre los resultados de pacientes y controles.

El análisis de anomalías regionales fue controlado estadísticamente mediante análisis comparativos de covarianza con el volumen total del cerebro.²² Para la realización de la significación estadística de los parámetros cuantificados volumétricamente se utilizó el Test de Student (t-Test), tanto para determinar la existencia de diferencias entre estructuras de un mismo grupo como de distintos grupos según las muestras. El análisis estadístico fue realizado con el programa SalStat Statistics 2002 para Windows XP.

Las mediciones obtenidas en pacientes TDAH se compararon en todos los casos con las de imágenes cerebrales de RM de 32 niños y adolescentes controles sanos.

Los reparos éticos considerados tuvieron en cuenta el requerimiento del consentimiento informado de los participantes (pacientes y controles) y de sus padres o tutores según correspondiese previo a la realización de las neuroimágenes, bajo reserva de identidad. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Laboratorio de Investigaciones Neuroanatómicas de la III Cátedra de Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

RESULTADOS

Observamos una reducción del VC del 7,49% ($t = 5,53$; $p < 0,0001$) en niños y adolescentes con TDAH comparado con controles (figuras 1 y 2), luego del análisis estadístico de los registros morfométricos (tablas 2, 3 y 4)

Se halló en pacientes TDAH una disminución volumétrica del C de 2,72% ($t = 15,27$; $p < 0,01$), siendo muy significativa en el C izquierdo ($t = 16,48$; $p < 0,001$; tabla 4). En cuanto a su morfometría en pacientes TDAH, el C izquierdo fue menor un 0,65% ($t = -7,11$; $p < 0,0001$). (Figuras 1, 3, 4, 5 y 6; tablas 2, 3 y 5).

En el P de los pacientes con TDAH se registró una pequeña pero significativa diferencia volumétrica (0,83%; $t = 22,72$; $p < 0,0001$) y este núcleo presentó una asimetría similar a la de los controles (figuras 1, 3, 4, 5 y 7; tablas 2, 3, 4 y 5).

Hallamos que el GP de pacientes TDAH es 7,50% menor que en los controles ($t = 33,52$; $p < 0,0001$), con una pequeña reducción de 0,67% del globo pálido izquierdo respecto del derecho que no tuvo significación estadística ($t = 1,33$; $p = 0,2$). Pero en el caso de los controles, la asimetría fue inversa pues el globo pálido derecho fue el de mayor volumen y la reducción del globo pálido izquierdo frente al derecho fue de 2,47%, siendo estadísticamente significativa ($t = -3,95$; $p < 0,0004$). (Figuras 1, 3, 4, 5 y 8; tablas 2, 3, 4 y 5).

El volumen del núcleo caudado correlacionó fuertemente con el volumen cerebral total de pacientes (R^2 TDAH izq = 0,9138, R^2 TDAH der = 0,7917; figura 6).

En el volumen del P izquierdo se puede apreciar una escasa correlación con el volumen cerebral total de pacientes ($R^2 = 0,6632$; figura 7).

El volumen del globo pálido correlacionó débilmente con el volumen cerebral total de pacientes (R^2 TDAH izq = 0,6421; figura 8).

El volumen del núcleo caudado correlacionó con la edad de los pacientes (R^2 TDAH izq = 0,8164, R^2 TDAH der = 0,8659; figura 9). El volumen del P no correlacionó con la edad de pacientes TDAH en el hemisferio derecho (R^2 TDAH der = 0,1006; figura 10). En relación con el volumen del GP puede decirse que no correlacionó con la edad de los pacientes (figura 11). El volumen de los núcleos caudado derecho e izquierdo, según género, en relación con la edad en pacientes TDAH correlacionaron mayormente en varones (R^2 TDAH izq = 0,9034, R^2 TDAH der = 0,9112; figura 12). En cambio, los volúmenes del P izquierdo en varones presentaron cierta correlación con la edad (R^2 TDAH = 0,7032; figura 13) y del globo pálido se infiere que no presentaron correlación con la edad (R^2 TDAH = 0,443; figura 14).

TABLA 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS VOLUMENES DE CEREBRO TOTAL, CAUDADO, PUTAMEN Y GLOBO PÁLIDO POR RM EN LA POBLACIÓN INFANTOJUVENIL DE PACIENTES CON TDAH

	Edad	Volumen (ml)												
	(años)	CT	C	C izq	C der.	P	P izq	P der	GP	GP izq	GP der	L	L izq	L der
Media	11,47	1049,33	9,81	4,89	4,92	10,82	5,52	5,31	2,22	1,11	1,11	13,05	6,63	6,41
DS	3,943	54,37	0,07	0,082	0,045	0,014	0,012	0,01	0,012	0,019	0,014	0,025	0,029	0,016
ES	0,0697	9,635	0,012	0,005	0,008	0,002	0,002	0,002	0,002	0,003	0,004	0,005	0,005	0,003
Coef. Variac.	0,344	0,05	0,007	0,006	0,009	0,001	0,002	0,002	0,006	0,018	0,013	0,002	0,004	0,003
Máx.	18,0	1190,8	9,9	4,9	5,0	10,9	5,5	5,3	2,3	1,2	1,1	113,1	16,7	6,5
Mín.	5,0	998,7	9,7	4,8	4,8	10,8	5,5	5,3	2,2	1,1	1,1	13,0	6,6	6,4

CT: cerebro total; C: caudado; P: putamen; GP: globo pálido; L: lenticular; der: derecho; izq: izquierdo; DS: desviación estandar; ER: error estándar.

TABLA 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS VOLUMENES DE CEREBRO TOTAL, CAUDADO, PUTAMEN Y GLOBO PÁLIDO POR RM CONTROLES

	Edad	Volumen (ml)												
	(años)	CT	C	C izq	C der.	P	P izq	P der	GP	GP izq	GP der	L	L izq	L der
Media	11,03	1186,96	10,09	5,04	5,04	10,91	5,57	5,35	2,4	1,19	1,21	13,32	6,75	6,56
DS	3,746	61,313	0,063	0,045	0,047	0,014	0,014	0,011	0,025	0,022	0,024	0,039	0,03	0,027
ES	0,662	10,839	0,011	0,008	0,008	0,003	0,002	0,004	0,004	0,004	0,004	0,007	0,005	0,009
Coef. Variac.	0,34	0,052	0,006	0,009	0,009	0,001	0,003	0,002	0,011	0,019	0,02	0,003	0,005	0,008
Máx.	18,0	132,8	10,2	5,2	5,1	11,0	5,6	5,4	2,5	1,2	1,3	13,4	6,8	6,7
Mín.	5,0	1103,8	10,0	5,0	4,9	10,9	5,5	5,3	2,4	1,1	1,2	13,3	6,7	6,5

CT: cerebro total; C: caudado; P: putamen; GP:globo pálido; L: lenticular; der: derecho; izq: izquierdo; DS: desviación estándar; ER: error estándar.

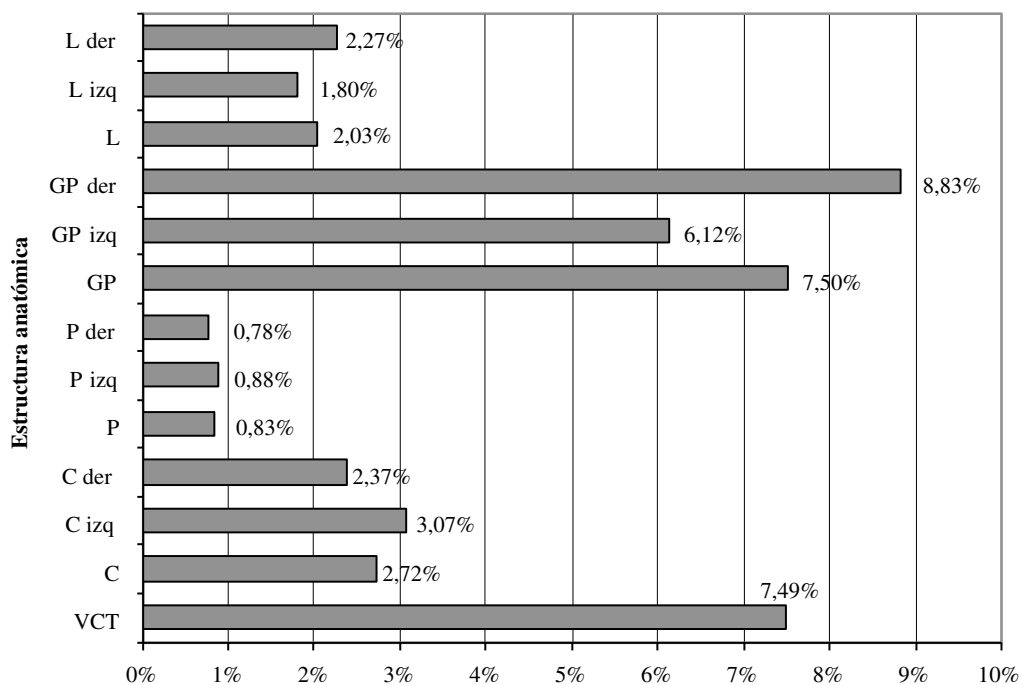
TABLA 4. DIFERENCIAS DE VOLÚMENES REGISTRADOS ENTRE ESTRUCTURAS ENCEFÁLICAS DE PACIENTES TDAH Y CONTROLES

Parámetro anatómico		Test student	
		T	P
Volumen cerebral	VC	5,53%	<0,0001
Caudado	C	2,72%	<0,01
Caudado izquierdo	C izq	3,07%	<0,001
Caudado derecho	C der	2,37%	<0,01
Putamen	P	0,83%	<0,0001
Putamen izquierdo	P izq	88,0%	<0,001
Putamen derecho	P der	78,0%	<0,001
Globo pálido	GP	7,5%	<0,0001
Globo pálido izquierdo	GP izq	3,012%	<0,001
Globo pálido derecho	GP der	8,83%	<0,001
Lenticular	L	2,03%	<0,001
Lenticular izquierdo	L izq	1,8%	<0,01
Lenticular derecho	L der	2,27%	<0,001

TABLA 5. PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN (EN %) ENTRE ESTRUCTURAS SUBCORTICALES DE CEREBROS DE PACIENTES TDAH Y CONTROLES

	TDAH			Controles		
	Variación	t-Test		Variación	t-Test	
	(%)	t	p	(%)	t	p
Caudado	0,65%	-7,11	<0,0001	6,0%	0,288	0,78
Putamen	3,82%	7,24	<0,0001	3,91%	-2,167	0,04
Globo pálido	67,0%	1,33	0,2	2,47%	-3,95	0,004
Lenticular	3,29%	-3,17	0,004	2,83%	0,347	0,73

FIGURA 1. PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE ESTRUCTURAS ANATÓMICAS DE PACIENTES TDAH EN RELACIÓN CON CONTROLES



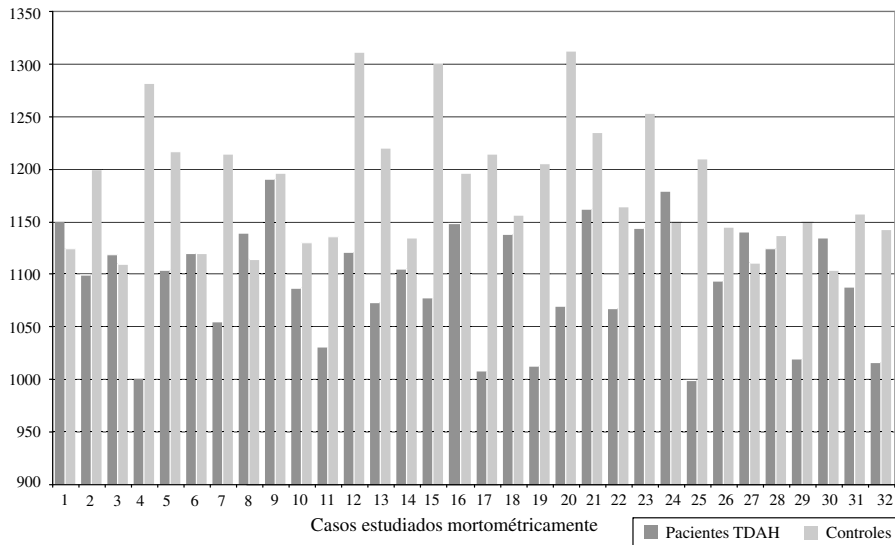
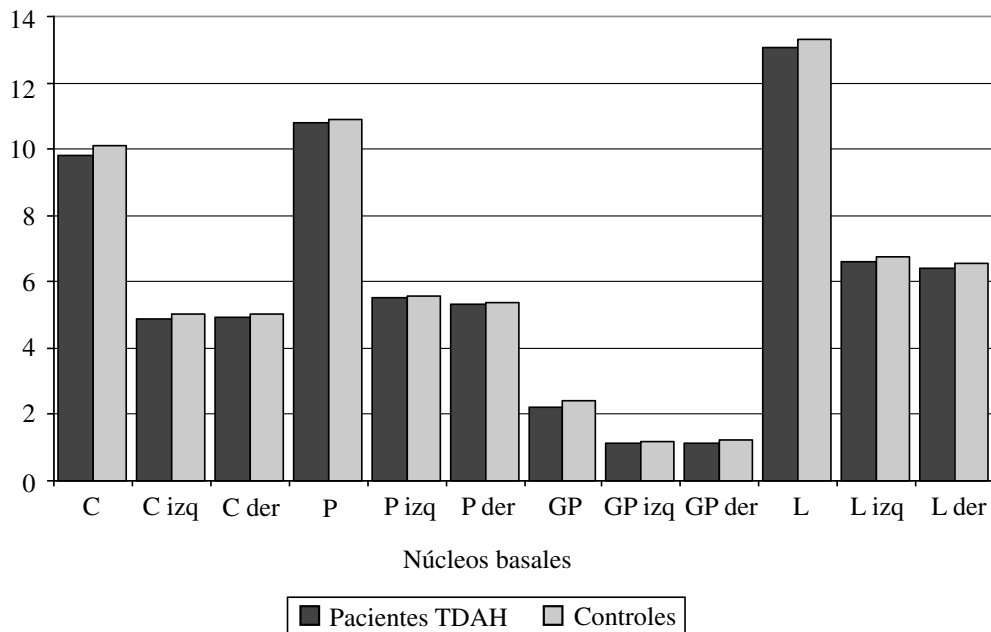


FIGURA 2. MEDICIONES DE VOLÚMENES CEREBRALES TOTALES EN PACIENTES TDAH Y CONTROLES

DATOS FIGURA 2

Paciente con TDAH	Volumen (ml.)	Paciente con TDAH	Volumen (ml.)	Controles	Volumen (ml.)	Controles	Volumen (ml.)
	CT		CT		CT		CT
1	1150,2	17	1008,4	1	1124,3	17	1214,4
2	1099,3	18	1137,8	2	1199,5	18	1156,7
3	1119,1	19	1012,6	3	1109,1	19	1204,8
4	1001,9	20	1069,4	4	1282,2	20	1312,8
5	1104,1	21	1162,1	5	1216,7	21	1234,4
6	1120,1	22	1066,9	6	1120,4	22	1164,7
7	1054,4	23	1144,2	7	1214,8	23	1253,1
8	1139,2	24	1178,9	8	1113,7	24	1149,7
9	1190,8	25	998,7	9	1196,7	25	1209,6
10	1087,3	26	1094,2	10	1130,4	26	1145,2
11	1030,7	27	1140,2	11	1135,4	27	1111,1
12	1121,3	28	1123,9	12	1311,7	28	1137,4
13	1072,8	29	1019,4	13	1219,9	29	1149,4
14	1104,5	30	1134,3	14	1134,6	30	1103,8
15	1078,2	31	1088,5	15	1301,1	31	1157,3
16	1148,9	32	1016,2	16	1196,5	32	1143,2

FIGURA 3. MEDICIONES DE VOLUMEN PROMEDIO DE LOS NÚCLEOS BASALES EN PACIENTES CON TDAH Y CONTROLES



DATOS FIGURA 3

		Pacientes TDAH n=32, en ml	Controles n=32, en ml
Caudado	C	9,81	10,09
Caudado izquierdo	C izq	4,89	5,04
Caudado derecho	C der	4,92	5,04
Putamen	P	10,82	10,91
Putamen izquierdo	P izq	5,52	5,57
Putamen derecho	P der	5,31	5,35
Globo pálido	GP	2,22	2,40
Globo pálido izquierdo	GP izq	1,11	1,19
Globo pálido derecho	GP der	1,11	1,21
Lenticular	L	13,05	13,32
Lenticular izquierdo	L izq	6,63	6,75
Lenticular derecho	L der	6,41	6,56

FIGURA 4. PROMEDIO DE VOLÚMENES ENTRE ESTRUCTURAS NEUROANATÓMICAS DERECHAS E IZQUIERDAS DE PACIENTES TDAH Y CONTROLES

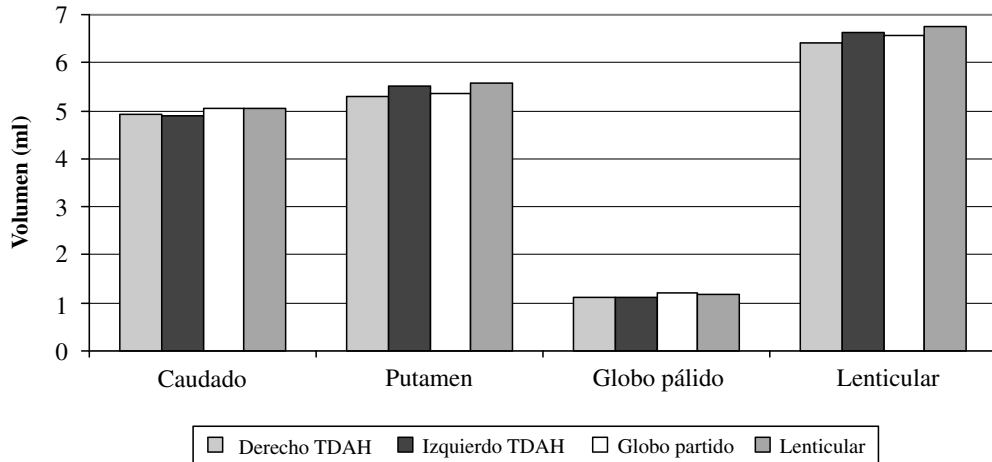


FIGURA 5. PORCENTAJE DE VARIACIÓN ENTRE ESTRUCTURAS ANATÓMICAS DERECHAS E IZQUIERDAS DE PACIENTES TDAH Y CONTROLES

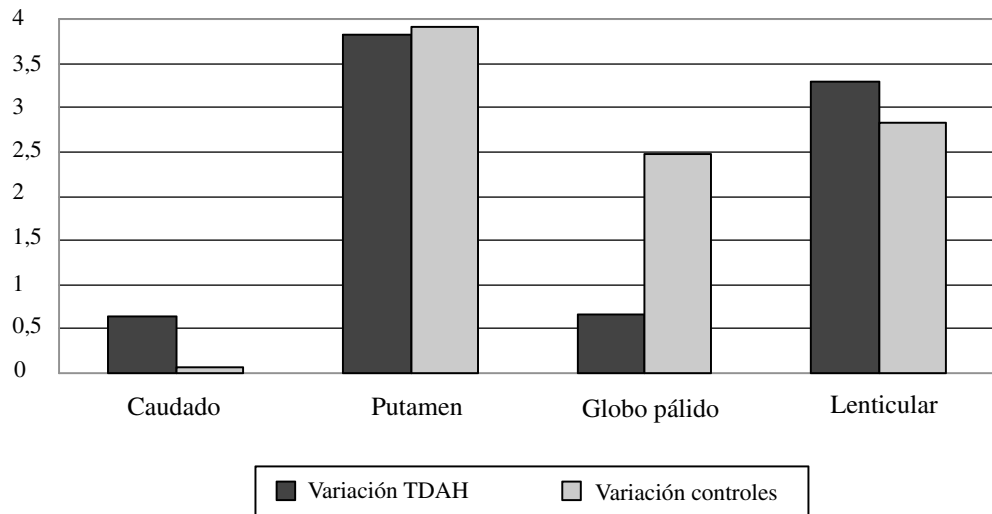


FIGURA 7. VOLUMEN DEL PUTAMEN EN RELACIÓN CON EL VOLUMEN CEREBRAL TOTAL DE PACIENTES TDAH

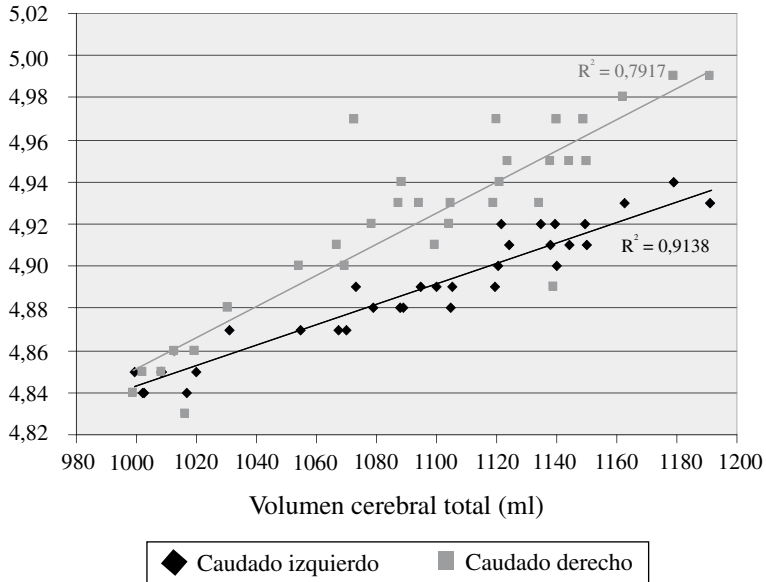


FIGURA 8. VOLUMEN DEL GLOBO PÁLIDO EN RELACIÓN CON EL VOLUMEN CEREBRAL TOTAL DE PACIENTES TDAH

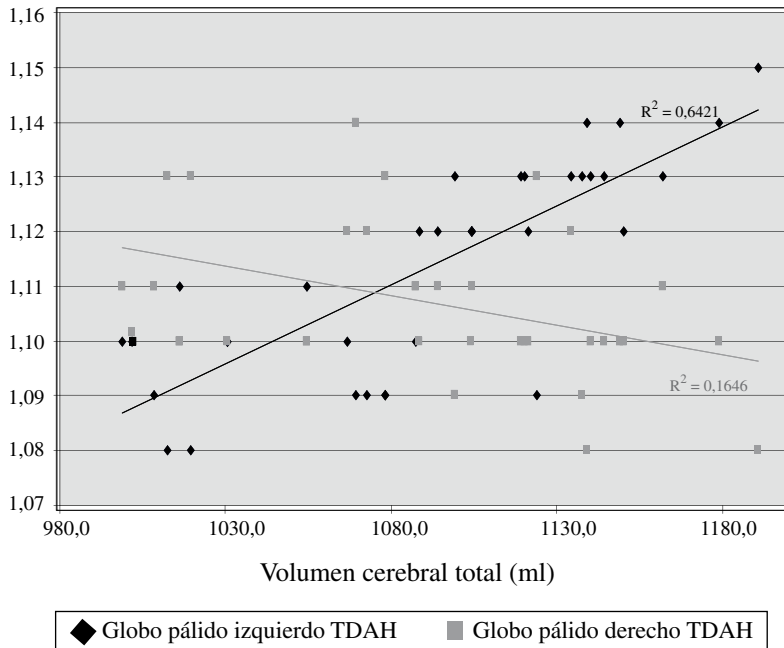


FIGURA 9. VOLUMEN DEL NÚCLEO CAUDADO EN RELACIÓN CON LA EDAD DE PACIENTES TDAH

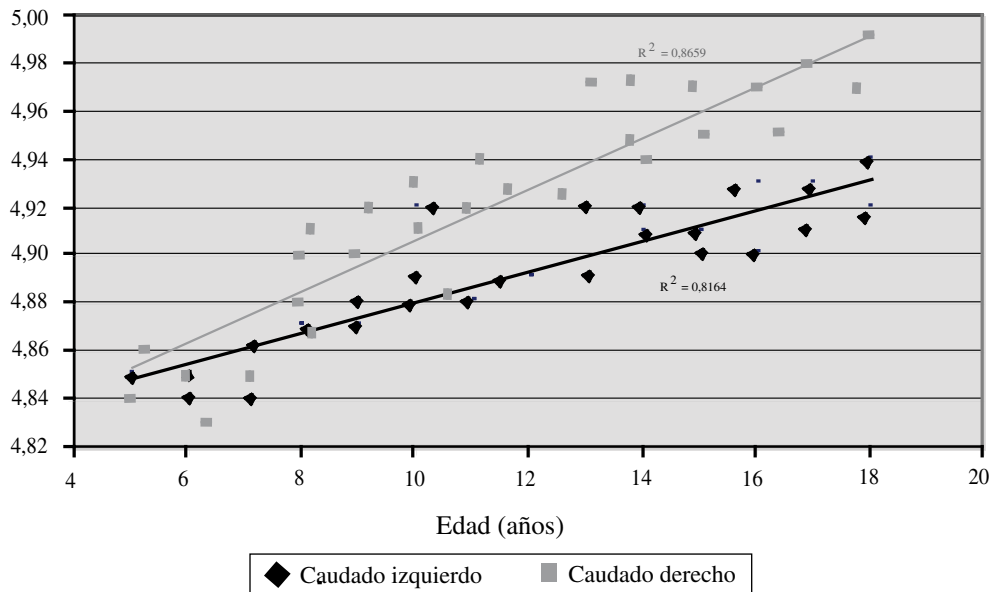


FIGURA 10. VOLUMEN DEL PUTAMEN EN RELACIÓN CON LA EDAD DE PACIENTES TDAH

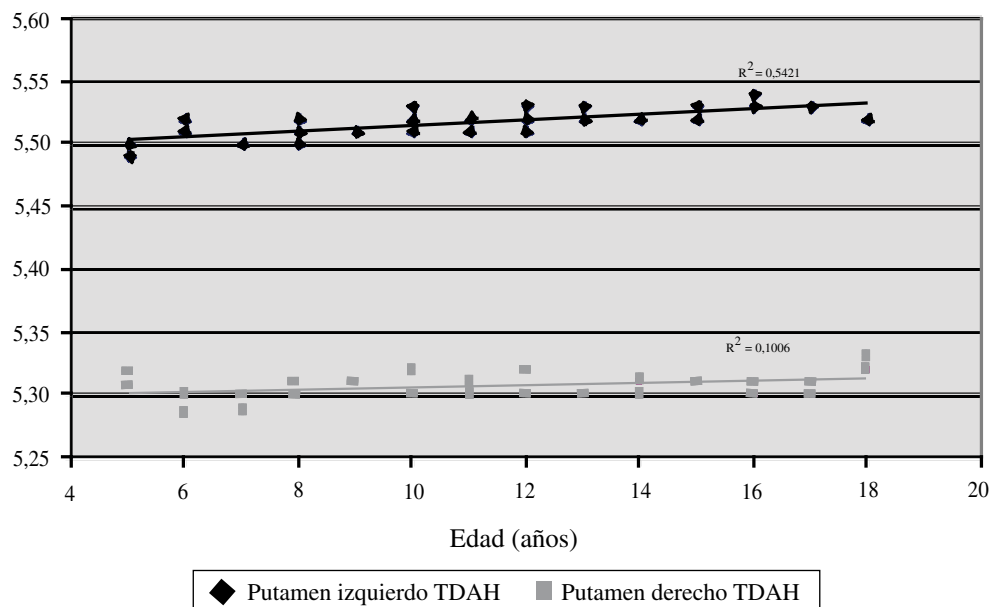


FIGURA 11. VOLUMEN DEL GLOBO PÁLIDO EN RELACIÓN CON LA EDAD DE PACIENTES TDAH

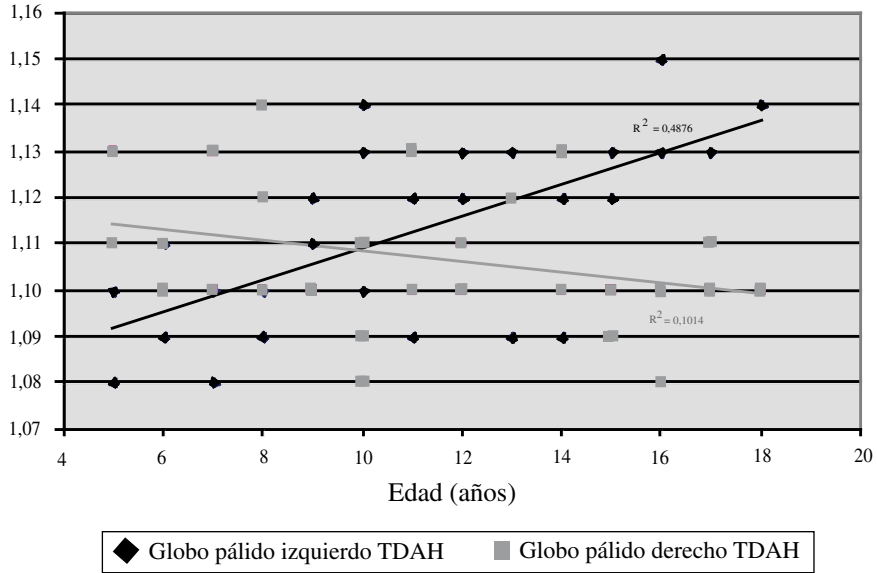


FIGURA 12. VOLÚMEN DEL NÚCLEO CAUDADO SEGÚN GÉNERO EN RELACIÓN CON LA EDAD DE PACIENTES TDAH

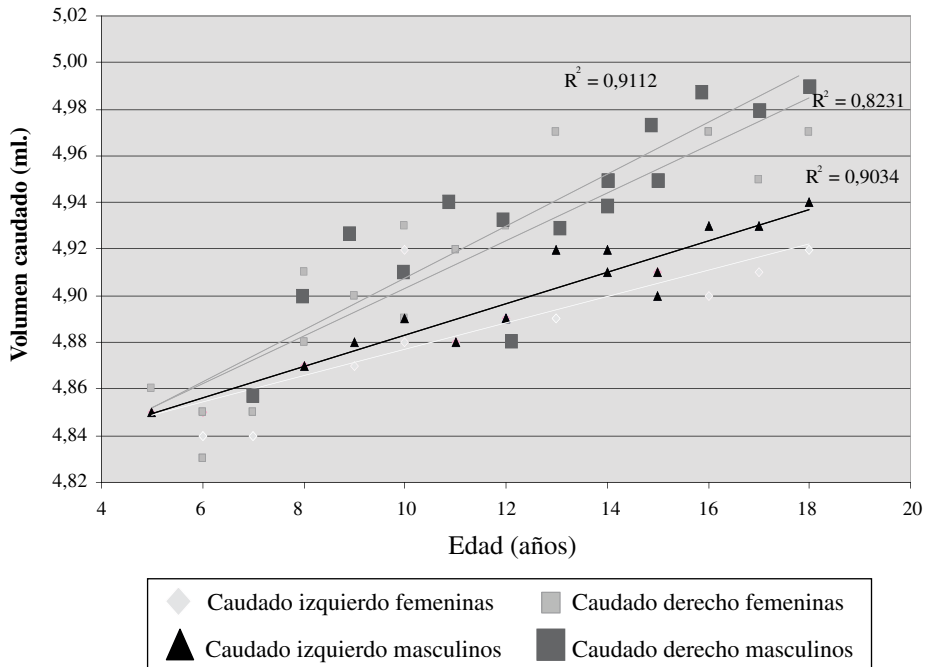


FIGURA 13. VOLUMEN DEL PUTAMEN SEGÚN GÉNERO EN RELACIÓN CON LA EDAD DE PACIENTES. TDAH

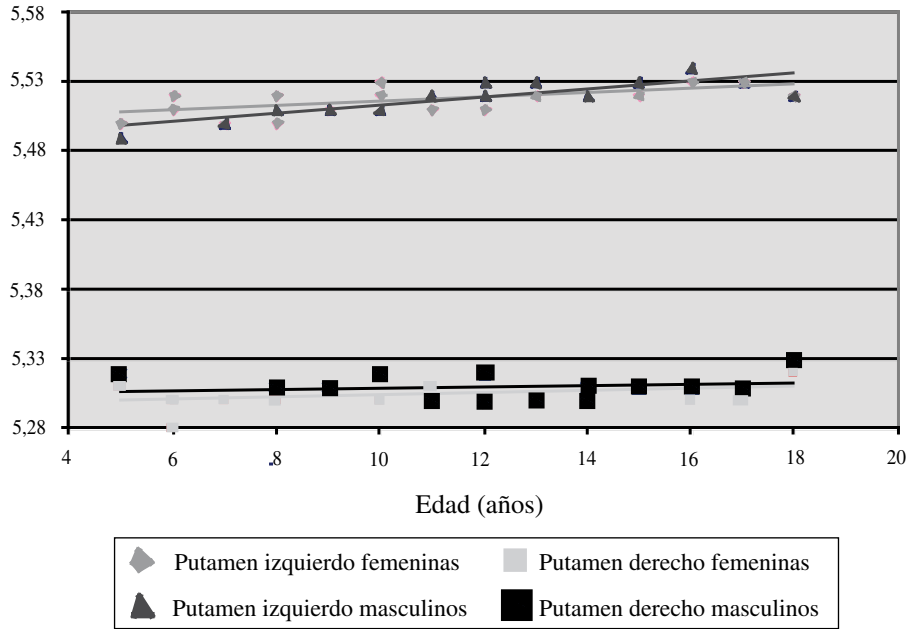
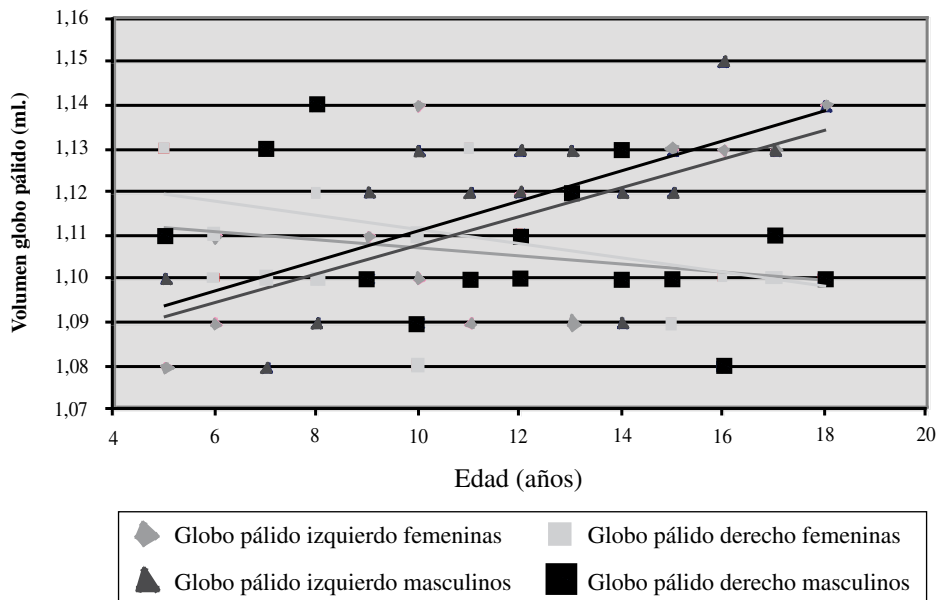


FIGURA 14. VOLUMEN DEL GLOBO PÁLIDO SEGÚN GÉNERO EN RELACIÓN CON LA EDAD DE PACIENTES TDAH



DISCUSIÓN

A partir de los estudios de RM en nuestros pacientes, pudimos observar que la reducción del VC en individuos TDAH, comparada con controles, fue del 7,49 % (t-Test: $t = 5,53$; $p < 0,0001$). En el estudio estructural por imágenes con una muestra de pacientes mayor, llevado a cabo por el equipo de Castellanos,¹⁴ se investigaron 291 niños y adolescentes con TDAH y se analizaron los resultados con el empleo de métodos de RM totalmente automatizados. En los niños con TDAH se encontró que el volumen cerebral total fue un 3,2% más pequeño que los controles, ajustados por las variaciones entre grupos que llegaron a ser estadísticamente significativas ($p = 0,004$; t-Test). Todos los cuatro mayores lóbulos cerebrales se afectaron comparablemente; pero, después de ajustar por el volumen cerebral total, estas diferencias desaparecieron estadísticamente; sin embargo, la disminución del volumen del cerebelo (3,5 %) permaneció estadísticamente significativa. Las alteraciones volumétricas fueron, por lo menos, pronunciadas en los 49 niños con TDAH que no se habían medicado previamente. Este hallazgo sustenta la conclusión de que las reducciones en el volumen cerebral en niños con TDAH no se originan con el tratamiento con estimulantes. El metaanálisis obtenido registró que los volúmenes totales del cerebro de los niños y adolescentes con TDAH, como promedio fueron 2,74 % más pequeños que los controles. El análisis comparativo realizado por diferentes autores con respecto a los estudios morfológicos del volumen cerebral total en el TDAH, registró un efecto total altamente significativo que permanece (tabla 1).

El *núcleo caudado* (C) y sus conexiones son parte del circuito postulado disfuncional en el TDAH. El núcleo caudado y el putamen sirven como punto de entrada a los NB, siendo como la llave de la compleja interfase límbico-motora, dentro de la cual la porción craneal del núcleo caudado (también llamada núcleo *accumbens*) es muy relevante; se ha informado de anomalías morfológicas en ambas estructuras en pacientes con TDAH. Algunos investigadores han reportado diferencias volumétricas (la mayoría son disminuciones del volumen)^{6,14} y pérdida de la asimetría^{23,24} en el TDAH. Cabe destacar que hasta el momento no se ha consensuado si el núcleo caudado es normalmente asimétrico y, si esto sucede así, esta asimetría favorece al lado derecho^{9,14} o al izquierdo.^{2,6,23-25} En nuestra investigación, los pacientes con TDAH presentaron una disminución volumétrica del núcleo caudado de 2,72% (t-Test: $t = 15,27$; $p < 0,01$) respecto a los controles. En cuanto a la morfometría, en el caso de los individuos con TDAH el caudado izquierdo fue menor un 0,65% (t-Test: $t = -7,11$; $p < 0,001$). Esta disminución morfométrica del caudado izquierdo puede ser explicada por los menores niveles de dopamina (DA) presentes en el hemisferio izquierdo de pacientes TDAH. El tratamiento para estos pacientes son anfetaminas, que aumentan los niveles de NE (norepinefrina) y DA deficientes en el cerebro de los individuos.²⁶ Pero la observación de investigaciones morfológicas y el recordar la descripción de sistemas de control

neural asimétricos, donde la influencia dopaminérgica se relaciona con el hemisferio izquierdo, nos indujo a pensar que la disminución del sistema dopaminérgico podría relacionarse causalmente con la disminución morfométrica del núcleo caudado izquierdo. Destacamos que para cerebros con VC pequeños (alrededor de 1000 mililitros) las diferencias entre el caudado izquierdo y el derecho se perdieron, pues ambos núcleos se registraron casi iguales morfométricamente; hasta cuantificamos un caso en el que el caudado derecho fue menor que el izquierdo, considerándolo un hallazgo.

El *putamen* (P), por sus conexiones con las áreas motoras primarias y suplementarias, podría contribuir con los síntomas motores del TDAH.²⁵ Pero, los estudios volumétricos del P han mostrado resultados ambiguos. Se tuvo en cuenta que por neuroimagen funcional se halló una hipoperfusión en el putamen en niños varones predominantemente hiperactivos con TDAH, comparado con los niños con TDAH que tenían un nivel de actividad similar a los controles.²⁷ Los investigadores que han examinado los volúmenes del P no han encontrado diferencias significativas.¹⁴ En nuestro caso, al comparar morfométricamente el P de pacientes TDAH y el de los individuos controles encontramos diferencias significativas (0,83 %; t-Test: $t = 22,72$; $p < 0,0001$). Al compararlos bilateralmente, mantenían la misma asimetría, en que el putamen derecho es 3,91 % menor que el izquierdo en individuos con TDAH frente a 3,82 % menor en los individuos controles, pero se destaca que en individuos TDAH la asimetría es más significativa ($p < 0,0001$).

En cuanto al estudio morfométrico del *globo pálido* (GP), que recibe aferencias tanto del caudado y como del putamen, en los trabajos de Castellanos y cols.¹⁴ y de Aylward y cols.⁵ se encontró que era más pequeño en niños con TDAH. Sin embargo, ambos estudios difieren sobre si la disminución en el tamaño fue mayor en el derecho o en el izquierdo. En nuestra investigación, hallamos que el globo pálido en individuos con TDAH fue 7,50 % menor (t-Test: $t = 33,52$; $p < 0,0001$) que en los controles. Y en pacientes con TDAH hallamos una pequeña reducción de 0,67 % del globo pálido izquierdo respecto del derecho sin significación estadística en nuestra muestra ($p = 0,2$; t-Test), aunque es acorde a lo postulado por Castellanos y cols.⁸ Pero en el caso de los controles, la asimetría resultó inversa pues el globo pálido derecho fue el de mayor volumen y la reducción del globo pálido izquierdo frente al derecho fue de 2,47 % ($p = 0,004$; t-Test).

Según el punto de vista utilizado, las investigaciones que evalúan las bases neuroanatómicas de las patologías neuropsiquiátricas, y en este caso del TDAH, pueden presentar un grado de concordancia en los hallazgos informados^{3,18,28} o, en contraste, una dificultad para confirmar la existencia de verdaderos hallazgos significativos o al menos similares y comparables.^{3,17}

Los primeros estudios de investigación realizados tuvieron múltiples limitaciones, algunas de las cuales siguen siendo un obstáculo. En primer lugar, el alto costo de obtener una RM trae como consecuencia que las muestras tengan un acotado número

de pacientes; y por esta razón, entre otras, estos estudios tienden a tener un insuficiente poder estadístico. Esta limitación se observó en las investigaciones de Aylward y cols.,⁵ Filipek y cols.,⁶ o Mostoksky y cols.,⁷ quienes utilizando distintas unidades de medición tendientes a alcanzar una fiabilidad mayor han encarado ciertas investigaciones sobre grupos que no superaban los 20 pacientes. Asimismo, las comparaciones de los resultados a través de los diferentes estudios se encuentra limitada debido a la variabilidad en los protocolos de selección de individuos, determinada por factores inherentes a cada estudio (unidad de medición o test neuropsicológicos para selección de muestras) y al contexto en que dicho estudio se realizó.

Otra fuente de inconsistencias en los estudios neuroanatómicos deviene de los enfoques que se dan a la lateralización y a los índices de asimetrías^{9,14,29} que son intrínsecamente mucho más inciertos que las mediciones volumétricas a partir de las que estas asimetrías se construyeron. Finalmente, este campo no ha adoptado todavía métodos estandarizados de análisis cuantitativo.

CONCLUSIONES

Se informaron inconsistencias en relación con los hallazgos en las estructuras de los NB que, en ciertos casos, son metodológicas y, en otros, tienen que ver con el bajo poder estadístico.

En nuestro trabajo, el globo pálido y el putamen presentaron una disminución significativa frente a las mediciones de los controles, siendo realmente muy significativa la reducción del globo pálido. En cuanto al caudado, registramos diferencias menos significativas entre los controles y los pacientes con TDAH.

Valoramos que los NB se conecten y formen parte del circuito esencialmente responsable de las características clínicas del TDAH y que se hallen comprometidos estructuralmente, pero no se puede especificar si las disminuciones registradas se lateralizan realmente en el cerebro con la validez de la significación estadística y si hay diferencias relevantes de género por la limitación numérica de casos. Además, no contamos con la cuantificación psicométrica unificada referente a la cognición para las respectivas correlaciones.

Destacamos que las alteraciones volumétricas del núcleo caudado parezcan ser edad-dependientes y éstas no se presentarían después de la mitad de la adolescencia, pero para dar esta conclusión con certeza se deben tomar muestras mayores.

A pesar de las continuas inconsistencias y de la variabilidad en los resultados aportados por los distintos investigadores, la morfometría actual ha empezado a revelar varias claves sobre las estructuras cerebrales implicadas en el TDAH. Creemos que la progresiva disponibilidad de técnicas de neuroimagen facilitará la elaboración de modelos que puedan evaluar la fisiopatología de este trastorno.

BIBLIOGRAFÍA

- Jernigan TL, Trauner DA, Hesselink JR, Tallal PA. Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain*. 1991;114:2037-49.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999; 2: 861-3.
- Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain*. 1996;119:1763-74.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Liu H, et al. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1999;23:571-88.
- 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.
- Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Neurology*. 1997;48:589-601.
- 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.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002;288:1740-8.
- Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*. 2003;17:496-506.
- Ashburner J, Friston K. Voxel-based morphometry. The methods. *Neuroimage*. 2000;11:805-21.
- Tornese EB, Dogliotti CG, Mazzoglio y Nabar MJ. Corteza prefrontal y cerebelo por resonancia magnética en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. 9º Congreso Argentino de Neurociencia y Salud Mental; Buenos Aires. Argentina: Asociación Argentina de Investigación en Neurociencia, Sección Neurociencia de la Asociación Psiquiátrica de América Latina y Capítulo de Neurociencia de la Asociación de Psiquiatras Argentinos; 2006.
- Tornese EB, Dogliotti CG, Mazzoglio y Nabar MJ, Colicigno EM, Tirapegui FI. Corteza prefrontal en los trastornos por déficit de atención y depresivos. VI Congreso Mundial de Estados Depresivos; Mendoza. Argentina; 2006.
- Pontius AA. Dysfunction patterns analogous to frontal lobe system and caudate nucleus syndromes in some groups of minimal brain dysfunction. *J Am Med Womens Assoc*. 1973;28:285-92.
- Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53: 607-16.
- Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:289-95.
- Tornese EB, Dogliotti CG, Mazzoglio y Nabar MJ, González Villa AA, Colicigno EM, Tirapegui FI. Morfología subcortical en cerebros infanto-juveniles con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. 9º Congreso Argentino de Neurociencia y Salud Mental; Buenos Aires. Argentina: Asociación Argentina de Investigación en Neurociencia, Sección Neurociencia de la Asociación Psiquiátrica de América Latina y Capítulo de Neurociencia de la Asociación de Psiquiatras Argentinos; 2006.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Byrne T, Cohen DJ, Rothman S. Attention deficit disorder: quantitative analysis of CT. *Neurology*. 1983;33:1500-3.
- Weinberger DR, Luchins DJ, Morihisa J, Wyatt RJ. Asymmetrical volumes of the right and left frontal and occipital regions of the human brain. *Neurology*. 1982;11:97-100.
- Blashfield RK. Comorbidity and classification. En: Maser JD, Cloninger CR, editors. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1990.
- Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23: 455-68.
- Leo J, Cohen D. Broken brains or flawed studies? A critical review of ADHD neuroimaging research. *J Mind Behav*. 2003;24:29-56.
- Arndt S, Cohen G, Alliger RJ, Swayze VW, Andreasen NC. Problems with ratio and proportion measures of imaged cerebral structures. *Psychiatry Res*. 1971;40: 79-89.
- Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos D, Marshall R. Attention deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol*. 1993;8: 339-47.
- Mataró M, García-Sánchez C, Junqué C, Estévez-González A, Pujol J. Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures. *Arch Neurol*. 1997;54:963-8.
- Pineda DA, Restrepo MA, Sarmiento RJ, Gutiérrez JE, Vargas SA, Quiroz YT, et al. 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.
- Malone MA, Kershner JR, Swanson JM. Hemispheric processing and methylphenidate effects in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurology*. 1994;9(2):181-9.
- Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF. Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder

- shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med.* 2000;6(4):470-3.
28. Swanson J, Castellanos FX, Murias M, LaHoste GJ, Kennedy J. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Curr Opin Neurobiol.* 1998;8:263-71.
29. Pueyo R, Maneru C, Vendrell P, Mataró N, Estévez-González A, García-Sánchez C, et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Asimetrías cerebrales observadas con resonancia magnética. *Rev Neurol.* 2000;30:920-5.