

# Perfusión Sanguínea Cerebral mediante SPECT en niños con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

Dra. Marta Georgina Ochoa Madrigal,\* Dr. Héctor Ortega Soto,\*\*  
Dr. Francisco J. Valencia Granados,\*\*\* Dr. Filiberto Cortés Marmolejo,\*\*\*\*  
Dr. Miguel Ángel Gutiérrez Trejo,\*\*\*\*\* Matemático Jorge Galicia Tapia,\*\*\*\*\*  
Dr. Ángel Mauricio Soriano Pérez\*\*\*\*\*

\*Médico Psiquiatra, subespecialista en Paidopsiquiatría del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE. Maestría en Ciencias en Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Psiquiatría.

\*\*Médico Psiquiatra Adscrito al Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz".

\*\*\*Médico Psiquiatra y Jefe del Servicio de Psiquiatría en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

\*\*\*\*Jefe de Medicina Nuclear en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

\*\*\*\*\*Médico Adscrito del Servicio de Medicina Nuclear en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

\*\*\*\*\*Servicio de Estadísticas en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

\*\*\*\*\*Médico Residente de Psiquiatría en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

## RESUMEN

**Antecedentes.** El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es frecuente en niños y adolescentes y su etiología señala una disfunción del lóbulo frontal, así como un menor flujo sanguíneo cerebral en los sujetos hiperactivos vs. sujetos Control.

**Objetivo.** Comparar la perfusión sanguínea cerebral, identificar áreas neuroanatómicas cerebrales específicas y evaluar la relación entre la perfusión de diversas áreas anatómicas y la severidad de los síntomas del TDAH entre niños con TDAH y niños sanos.

**Material y Método.** El diseño del presente estudio es de escrutinio transversal y comparativo, mediante la medición de la perfusión sanguínea cerebral en niños con TDAH y un grupo Control mediante SPECT. El estudio se realizó en dos grupos: un grupo Casos con 10 niños (con TDAH) y un grupo Control, con 10 niños clínicamente sanos (sin TDAH), hijos de trabajadores al servicio del Estado (ISSSTE) que aceptaron participar en el estudio.

**Resultados.** Las regiones que alcanzaron máximas diferencias entre Casos y Controles en lado derecho corresponden a occipital baja media, con una diferencia de 29 unidades porcentuales de perfusión (upp); prefrontal media posterior con una diferencia de 27.8 upp; prefrontal alta anterior con una diferencia de 27.2 upp, y occipital media posterior con una diferencia de 27.2 upp.

**Conclusiones.** Se concluye que sí existe una hipoperfusión a nivel sanguíneo cerebral sobre todo en regiones prefrontales en niños con Trastorno de Atención con Hiperactividad que no existe en niños sanos.

**Palabras Clave:** TDAH, SPECT, lóbulos frontales, hipoperfusión.

*Cerebral sanguineous perfusion through SPECT in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*

## ABSTRACT

**Background.** The Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is frequent in children and adolescents and its etiology pleads for a dysfunction of the frontal lobe and smaller cerebral sanguineous flows in the hyperactive subject as compared with control subject.

**Objective.** To compare cerebral sanguineous perfusion ADHD and identify specific cerebral neuroanatomic areas with different cerebral sanguineous perfusion, and to evaluate relationship between the perfusion of diverse anatomical areas and the severity of the symptoms between ADHD children and the healthy ones.

**Material and Method.** The design of the present study is of scrutiny, traverse and comparative. By means of the mensuration of the cerebral sanguineous perfusion in children with ADHD and a control group through SPECT. The study carries out in two groups: one with 10 children, cases group (with ADHD) and a second control group, with 10 children clinically healthy (without ADHD), government employees' (ISSSTE) children, that accepted to participate in the study.

**Results.** The regions that reached maximum differences between cases and controls in right side correspond to occipital down middle with a difference of 29 percentual units of perfusion (upp), prefrontal middle back with a difference of 27.8 upp, prefrontal high anterior with a difference of 27.2 upp, and occipital middle back with a difference of 27.2 upp.

**Conclusions.** The hipoperfusion exists mainly at cerebral sanguine level in prefrontal regions in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder that doesn't exist in healthy children.

**Key Words:** ADHD, SPECT, frontal lobes, hipoperfusion.

## INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad es uno de los síndromes psiquiátricos más importantes en la consulta de niños y adolescentes; además, es uno de los temas más intensamente estudiados durante las últimas décadas y, al mismo tiempo, uno de los que ha suscitado más controversia.

Es importante, porque tiene una alta prevalencia en la población psiquiátrica infantil de hasta 50%.<sup>1</sup> El TDAH suele ocurrir de 4 a 8% en niños de edad escolar y se caracteriza principalmente por déficit de atención, distractibilidad, impulsividad y, por arriba del 60% de los casos, hiperactividad. Este trastorno se presenta 10 veces más frecuentemente en niños que en niñas, cediendo sólo 15% en la infancia o adolescencia y puede persistir hasta la vida adulta entre 10-60%.<sup>1</sup>

La terminología del trastorno ha sufrido importantes cambios a lo largo de este siglo, pudiendo constatarse hasta doce denominaciones diferentes en la literatura europea, lo cual indica las dudas inquietantes que se plantean acerca de su naturaleza, definición y criterios diagnósticos.

Los síntomas no parecen tener especial gravedad y el niño, a simple vista, no difiere esencialmente de los otros niños de su edad. Sin embargo, los estudios longitudinales demuestran que el cuadro clínico persiste durante años en más de la mitad de los casos, que el fracaso escolar se mantiene y se agrava en la medida en que las exigencias escolares aumentan, y que un elevado porcentaje de niños evoluciona hacia trastornos de conducta en la adolescencia, cuando no a conductas próximas a la delincuencia.

La investigación neurobiológica intenta dilucidar en nuestros días los mecanismos etiopatogénicos y la fisiopatología del trastorno. Los mecanismos de neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica se han convertido en un foco de atención al comprobarse que fármacos estimulantes del tipo de las anfetaminas, metilfenidato y fármacos antidepresivos que incrementan la actividad de la dopamina y de la serotonina, mejoran la sintomatología.

El estudio de los mecanismos de alerta cerebral y, por tanto, de excitación e inhibición de la formación reticular, constituyen otra área de investigación. Es por este motivo quizás que los niños con este tipo de patología dan la impresión de que la formación reticular no ejerce un filtro y selección adecuada de los estímulos sensoriales, lo cual repercute en el procesamiento de la información, codificación y descodificación de los mensajes.<sup>2,3</sup>

El estudio de los factores causales se ha centrado también en los factores genéticos, pre y perinatales, estudios en modelos animales y en la posible parti-

cipación de otras estructuras cerebrales: sistema límbico, lóbulos frontales y *locus coeruleus*, con núcleo estriado fundamentalmente.

La etiología del TDAH es aún desconocida; lo más probable es que obedezca a una mezcla de factores psicosociales y biológicos que lleven a una vía común final dando lugar a los síntomas característicos.<sup>4</sup> La literatura mundial en la actualidad refiere que “existen diferencias en el flujo sanguíneo cerebral entre niños con TDAH y niños clínicamente sanos”.

El objetivo principal de este estudio fue comparar la perfusión sanguínea cerebral entre niños con TDAH y niños clínicamente sanos, así como identificar sus áreas neuroanatómicas cerebrales específicas con perfusión sanguínea cerebral diferente, y, además, evaluar la relación entre la perfusión de diversas áreas anatómicas y la severidad de los síntomas del TDAH.

## ANTECEDENTES

Algunas de las controversias alrededor de este síndrome han sido generadas por la cantidad de cambios en la terminología del trastorno, las cuales se reflejan en los intentos históricos para conceptualizar las diversas etiologías y los síntomas cardinales del mismo.

El desconocimiento de la etiopatogénesis y fisiopatología del trastorno exige que su definición, como entidad psiquiátrica, sea de tipo clínico. Tres son los síntomas cardinales: la hiperactividad, un periodo corto de atención y la impulsividad.

En 1902, Still dio una descripción lúcida que es muy similar a la de nuestros días. Definió a estos niños como “niños con defectos mórbidos del control de la moral”; desde entonces notó que era más frecuente en niños que en niñas y postuló una etiología ambiental y orgánica. Por consiguiente, se dio paso a la idea de que este padecimiento tenía un origen orgánico.

A principios de siglo ya se había detectado el cuadro clínico fundamental del trastorno hipercinético y han quedado hipótesis etiológicas de tipo neurológico y ambiental.

Concretamente en 1937 tiene lugar el descubrimiento de gran trascendencia realizado por Bradley: el efecto beneficioso de la bencedrina sobre la hiperactividad y el aprendizaje escolar; la bencedrina es una mezcla racémica de dextro y levonanfetamina.<sup>5</sup>

Los esfuerzos por ir creando una clasificación más científicamente válida se iniciaron con el ICD-9 (Organización Mundial de la Salud, 1965) y el DSM-III (Asociación Psiquiátrica Americana, 1968). Recientemente se describe en el DSM-IV como Trastorno de Déficit de Atención.

## Clasificación

La cuarta versión del documento de la Asociación Psiquiátrica Americana, el DSM-IV, publicado en 1994, agrupa los síntomas del TDAH en dos dimensiones: desatención e hiperactividad/impulsividad. Con esta base se han propuesto tres subtipos de trastorno:

1. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad combinado.
2. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y predominante déficit de atención.
3. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y predominio hiperactivo impulsivo.

## CAUSAS

El origen del TDAH aún es desconocido, aunque se ha visto una mezcla de factores tanto psicosociales como biológicos.

### Estudios Neurobioquímicos

Por el efecto dramático en la terapéutica con estimulantes, se ha sugerido que el trastorno es causado por una disfunción en los sistemas adrenérgicos y serotoninérgicos.

### Influencias Genéticas

Los factores sobre genética familiar han sido implicados en la etiología del TDAH por cerca de 25 años. La herencia es estimada entre 0.55 a 0.92. La concordancia fue de 51% en gemelos monocigotos y 33% en gemelos dicigotos en el estudio de Goodman y Stevenson en 1989.

Estudios de agregación familiar han mostrado que el TDAH y los problemas relacionados con el síndrome se dan entre miembros familiares cercanos.<sup>6,7</sup> Estudios de adopción apoyan que este síndrome es genético y no ambiental;<sup>8</sup> sin embargo, en este punto no se ha encontrado hasta el momento un gen responsable de este padecimiento.

### Factores Psicosociales

Parece que estos factores no juegan un papel primario en la etiología, aunque se han encontrado varios tipos de disfunción en las familias de estos niños. Las circunstancias familiares y sociales desfavorables tienen un carácter reforzador y sustentador de la sintomatología del trastorno hiperactivo. Sin embargo, este papel reforzador no implica necesariamente que sean los factores causales del cuadro clínico; si el niño padece algún tipo de vulnerabilidad neurobiológica, que se traduce en un bajo control de impulso, en un medio familiar desestructurado puede actuar como factor desencadenante o

como factor potenciador de la impulsividad, deficiente atención e hiperactividad, con la consiguiente frustración de los padres y profesores quienes tenderán a establecer un tipo de interacción preferentemente negativa o punitiva.

### Hipótesis neuroanatómica

La hipótesis de una lesión anatómica en determinadas estructuras cerebrales, responsable del trastorno hiperactivo, surgió desde las primeras descripciones del síndrome. Still planteó la etiología orgánica de la hiperactividad, y ya en los años 30 se sugiere la lesión del tronco cerebral.<sup>9,10</sup>

Los daños causados al diencéfalo, sistema límbico, *locus coeruleus*, lóbulos frontales, núcleo caudado, corteza frontoorbitaria, núcleo *accumbens* y fascículo nigroestriado son otras tantas hipótesis planteadas. La afectación de las estructuras cerebrales puede tener importantes implicaciones para la hipótesis catecolaminérgica de la hiperactividad y las nuevas técnicas de imagen permiten un estudio mucho más refinado.

El estudio de los lóbulos frontales ha cobrado progresivo interés en los últimos años, dada la similitud clínica entre los síntomas de la disfunción de los lóbulos frontales. Ambos se caracterizan por impulsividad, intolerancia a la frustración, labilidad emocional, deficiente atención, dificultad de planificación y dificultades para enjuiciar las circunstancias sociales.

Los estudios neuropsicológicos de los niños hiperactivos abogan por una disfunción del lóbulo frontal.<sup>11</sup> Por otra parte se ha detectado un menor flujo sanguíneo cerebral en los sujetos hiperactivos cuando se comparan con sujetos Control. El flujo sanguíneo es menor en el mesencéfalo, ganglios basales y lóbulos frontales.<sup>12,13</sup> Se da, además, la circunstancia de que el metilfenidato aumenta el flujo sanguíneo en algunas de estas áreas, al mismo tiempo que reduce la perfusión de las áreas motoras y sensoriales primarias de la corteza cerebral. Tal vez este fármaco ejerce un efecto inhibitorio sobre estas estructuras que se corresponde con la mejoría clínica de la hiperactividad; por tanto, podría deducirse que la disfunción del córtex prefrontal y del neocórtex desempeña un papel importante en la patogénesis.

En la actualidad se sigue investigando acerca de esta idea cada vez con técnicas más avanzadas que se han ido actualizando, desde la IRM hasta el PET y SPECT, los cuales permiten no sólo identificar áreas anatómicas, sino mediciones del flujo sanguíneo cerebral en determinadas regiones, que nos permiten relacionarlas con los síntomas del trastorno.

En el fenómeno de la atención se involucran neuronas en regiones prefrontal, parietal y cíngulo que tienen conexiones en el tálamo y estriado (Mesulam,

1990). En adultos con TDAH, el metabolismo cerebral con PET durante la realización de una tarea de atención auditiva muestra una reducción generalizada; el mayor decremento se localiza en las áreas premotora y prefrontal superior.<sup>14</sup> En un estudio de las mismas características, pero en adolescentes,<sup>15</sup> se encontró un decremento en el consumo de glucosa cerebral en regiones frontal anterior izquierda y lóbulo temporal derecho.

Se han propuesto distintos mecanismos para explicar la fisiopatología del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Tras la hipótesis de hiperactividad de la sustancia reticular ascendente del tronco cerebral, fue cobrando vigor la teoría de la existencia de una disfunción frontal en estos casos, basada en la analogía entre aspectos clínicos de estos niños y la de pacientes con lesiones estructurales en lóbulos frontales, incluyendo desinhibición, inatención y dificultad en la secuenciación.

La hipótesis más firme y reciente es la de la existencia de una hipoactividad frontoestriada por déficit monoaminérgico, planteando que la atención, el control de la impulsividad y la estabilidad motriz son componentes del sistema supervisor que ejerce desde una amplia red funcional fronto-estriado-límbico-reticular.

Algunos autores sugieren que el estriado es especialmente vulnerable a la hipoxia cerebral al estar localizado en una encrucijada de perfusión entre la arteria cerebral media y cerebral anterior, y que insultos hipóxicos pre-perinatales podrían ocasionar la disfunción del núcleo estriado en niños con TDAH.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El SPECT permite conocer la distribución tridimensional de un radionúclido en el cerebro del paciente después de su administración. Por cada radionúclido que se desintegra en el encéfalo, se pretende desde el exterior, con ayuda del marcador, detectar o medir un fotón, por ello esta técnica se denomina de fotón único.

Los instrumentos con que se midió la conducta y coeficientes intelectuales son el Cuestionario de Conners para padres, versión larga, y la escala de inteligencia de Weschsler para niños (WISC-R). Estas escalas están validadas y han sido utilizadas en múltiples estudios en niños con TDAH.

Se utilizó una gama-cámara Siemens Diacam de un detector; colimador: alta resolución baja energía (calibración: flood intrínseco y extrínseco con centro de rotación); computadora Power Macintosh 8100/80, y sujetador para cabeza del paciente.

El diseño del presente estudio es de escrutinio transversal y comparativo mediante la medición de la perfusión sanguínea cerebral en niños con TDAH y un grupo Control mediante SPECT.

La muestra se realizó en dos grupos: uno denominado Casos con 10 niños (con TDAH), y un segundo grupo denominado Control con 10 niños clínicamente sanos (sin TDAH), hijos de trabajadores del ISSSTE que aceptaron participar en el estudio. Los criterios de inclusión para niños con TDAH en el grupo Casos, de igual modo fueron derechohabientes del ISSSTE con diagnóstico de TDAH, con base en criterios del DSM-IV (historia clínica), mayores de 5 años y menores de 13 años, masculino y/o femenino con consentimiento informado.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: niños con daño orgánico cerebral severo (parálisis cerebral, epilepsia), con Electroencefalograma (EEG) anormal, con trastornos generalizados del desarrollo (autismo, psicosis), trastornos del lenguaje, trastornos depresivos, trastorno de conducta o con un coeficiente intelectual (CI) por abajo de 80. El criterio de eliminación en ambos grupos fue la oposición de los padres o tutores.

## MÉTODO

La selección de los Casos y Controles se hizo de acuerdo con un previo sometimiento a historia clínica completa, una ficha con datos demográficos y la aplicación de un listado (check-list) para confirmar o descartar criterios diagnósticos de acuerdo con el DSM-IV. Se entregó a los padres de los niños el Cuestionario de Conners para Padres autoaplicable conformado por 93 reactivos. También se les aplicó examen psicométrico para determinar su CI; del mismo modo, se les realizó un estudio EEG. Una vez obtenidos los resultados y habiendo cumplido los criterios de inclusión, se enviaron al Departamento de Medicina Nuclear para la realización del SPECT cerebral.

Se dividió el cerebro en 48 regiones cerebrales, tomando al cerebelo como la región de mayor perfusión sanguínea y punto de referencia para las demás regiones. Cada lóbulo se dividió en tres áreas: baja, media y alta, asimismo cada una de éstas se dividieron en anterior, medio y posterior, procurando no dejar superficies cerebrales amplias sin contabilizar.

### **Parámetros de adquisición**

Se tomaron imágenes en SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) con 64 proyecciones de 25 segundos, con matriz de 128x128 en 360 grados circular en el sentido de las manecillas del reloj en modo Word, con ventana de energía de 20% para 99mTc (Tecnecio 99 metaestable), con Zoom de 1.23.

### **Parámetros de procesamiento**

Se utilizó el software de Siemens ICONTM, versión 8.5, con filtro Shepp Logan Hanning, Cut Off de

0.6 aplicando corrección por atenuación de Chang para la reconstrucción de la tomografía.

Se cuantificaron 48 áreas irregulares en regiones frontal, prefrontal, occipital, temporal, tálamo y regiones periventriculares, tomando como referencia la región del cerebelo (100%).

### **Preparación del paciente**

Se mantuvo al paciente durante 30 minutos en un cuarto aislado del ruido exterior, sin estímulo luminoso, con los ojos cerrados en posición supina, aplicándose al término de 10 a 15 mCi de ECD (Dímero de Etil Cisteína),  $^{99m}\text{Tc}$  vía endovenosa, y después de 30 o 60 minutos se adquirieron imágenes.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizaron pruebas de estadística inferencial como análisis de covarianza, Kruskal-Wallis y coeficientes de correlación por rangos parciales y múltiples.

### **RESULTADOS**

De una población inicial de 52 pacientes, 32 fueron excluidos por no reunir los criterios debido a que 14 niños presentaron EEG anormal; ocho, trastornos del lenguaje; dos, trastorno de conducta; dos, coeficiente intelectual por debajo del promedio, y seis pacientes fueron eliminados por no concluir todos los estudios del protocolo.

La muestra final fue de 20 niños: diez integraron el grupo experimental al reunir criterios para TDAH, según DSM-IV, y 10 niños integrantes del grupo Control que se encontraban clínicamente sanos, con una edad promedio en los Controles de  $9.2 \pm 1.6$ , donde todos eran diestros; en los Casos la edad promedio fue de  $7.5 \pm 1.1$ , en donde sólo un niño fue zurdo y los otros nueve, diestros. La muestra incluyó cuatro niñas: dos del grupo Control y dos del Casos; el resto fueron varones.

En el Cuadro 1 se concentran las regiones que alcanzaron máximas diferencias entre Casos y Controles en lado derecho, encontrándose que corresponden a OCCBAME (occipital bajo medio) con una diferencia de 29 unidades porcentuales de perfusión (upp), PREMEPO (prefrontal medio posterior) con una diferencia de 27.8 upp, PREALAN (prefrontal alto anterior) con una diferencia de 27.2 upp, y OCCMEPO (occipital medio posterior) con una diferencia de 27.2 upp.

En el Cuadro 2 se aprecian las diferencias mínimas o más atenuadas de las unidades porcentuales de perfusión, correspondiendo a TEMMEAN (tempo-

ral medio anterior) con 17.5 upp, TEMBAAN (temporal bajo anterior) con 16.6 upp y TÁLAMO con 13.1 upp.

En el Cuadro 3 se concentran las regiones que alcanzaron máximas diferencias entre Casos y Controles en lado izquierdo, donde se encuentra que corresponden a PREMEPO (prefrontal medio posterior) con una diferencia de 29.2 upp, PREALAN (prefrontal alto anterior) con una diferencia de 28.9 upp, PARALAN (parietal alto anterior) con diferencia de 27.1 upp, y PARMEAN (parietal medio anterior) con una diferencia de 27.1 upp.

En el Cuadro 4 (lado izquierdo) se aprecian las diferencias mínimas o las más atenuadas medidas de las unidades porcentuales de perfusión, correspondiendo a TEMEME (temporal medio medio) con 15.9 upp, y TÁLAMO con 11.3 upp.

Mediante la aplicación de análisis de varianza de tres factores (lado, grupo y sexo) se investigó la significancia estadística de los porcentajes de perfusión en cada una de las regiones a las que se hizo referencia en este estudio comparando lado (derecho- izquierdo), grupo (Casos vs. Control) y sexo (masculino-femenino). Todas las comparaciones resultaron ser estadísticamente significativas respecto al grupo, a excepción de la región correspondiente a Tálamo, en donde ni lado ( $p = 0.6757$ ) ni grupo ( $p = 0.0783$ ) ni sexo ( $p = 0.0968$ ) influyeron significativamente en la respuesta promedio de porcentaje de perfusión.

Cuadro 1.

| Lado derecho<br>Localización | N  | Caso  | Control | Diferencia |
|------------------------------|----|-------|---------|------------|
| OCCBAME                      | 10 | 105.5 | 134.4   | 29.0       |
| PREMEPO                      | 10 | 90.9  | 118.8   | 27.8       |
| PREALAN                      | 10 | 95.0  | 122.2   | 27.2       |
| OCCMEPO                      | 10 | 111.0 | 138.2   | 27.2       |

Cuadro 2.

| Localización | N  | Caso | Control | Diferencia |
|--------------|----|------|---------|------------|
| TEMMEAN      | 10 | 84.6 | 102.1   | 17.5       |
| TEMBAAAN     | 10 | 78.8 | 95.4    | 16.6       |
| Tálamo       | 10 | 82.0 | 95.1    | 13.1       |

Cuadro 3.

| Lado izquierdo<br>Localización | N  | Caso | Control | Diferencia |
|--------------------------------|----|------|---------|------------|
| PREMEPO                        | 10 | 87.9 | 117.1   | 29.2       |
| PREALAN                        | 10 | 88.1 | 117.1   | 28.9       |
| PARALAN                        | 10 | 97.6 | 124.8   | 27.1       |
| PARMEAN                        | 10 | 94.1 | 121.1   | 27.1       |

Cuadro 4.

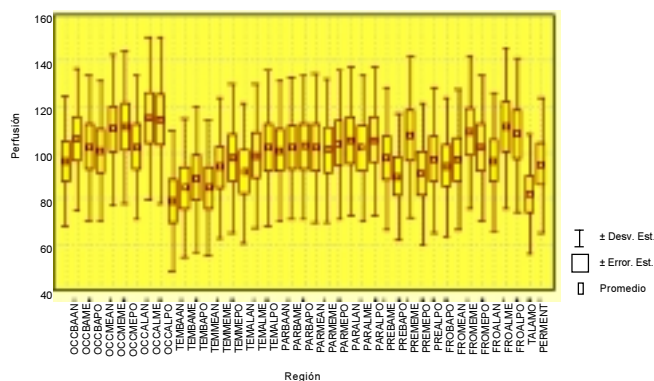
| Localización | N  | Caso | Control | Diferencia |
|--------------|----|------|---------|------------|
| TEMMEME      | 10 | 89.6 | 105.5   | 15.9       |
| Tálamo       | 10 | 81.9 | 93.2    | 11.3       |

Se realizó un análisis de regresión múltiple entre cada región cerebral y en los resultados del Cuestionario de Conners, tanto en los Controles como en los Casos, se aprecia una relación inversa negativa, es decir, a > puntuación en el Cuestionario < flujo sanguíneo cerebral. Se investigó el grado de correlación existente entre los puntajes de Conners y la perfusión.

Se aplicó análisis de regresión considerando las subescalas de Conners y la perfusión en regiones del cerebro; en los coeficientes de correlación de Pearson, en el grupo Control lado derecho, no se encontró correlación con significación estadística. Se hizo patente una correlación significativa entre la subescala B (ansiedad-timidez) de Conners con la perfusión de casi todas las regiones cerebrales, exceptuando seis regiones: PREBAAN ( $p=0.141$ ), PREALAN ( $p=0.132$ ), FROBAAN ( $p=0.075$ ), PREMEAN ( $p=0.071$ ), PREALME ( $p=0.078$ ), FROBAME ( $p=0.064$ ). Figura 1.

En la subescala F (obsesivo-compulsivo) se encontró una correlación estadísticamente significativa en 13 regiones: TEMBAAN ( $p=0.057$ ), TEMALPO ( $p=0.044$ ), PARBAME ( $p=0.034$ ), PARMEPO ( $p=0.055$ ), PARALAN ( $p=0.053$ ), PARALME ( $p=0.056$ ), PARALPO ( $p=0.042$ ), PREMEAN ( $p=0.055$ ), PREALAN ( $p=0.050$ ), FROBAAN ( $p=0.053$ ), FROBAME ( $p=0.052$ ), FROMEAN ( $p=0.054$ ) FROALPO ( $p=0.053$ ). Figura 2.

También se observaron niveles de significancia en la subescala H (hiperactividad-inmadurez) en 18 regiones cerebrales: OCCBAAN ( $p=0.040$ ), OCCBA-



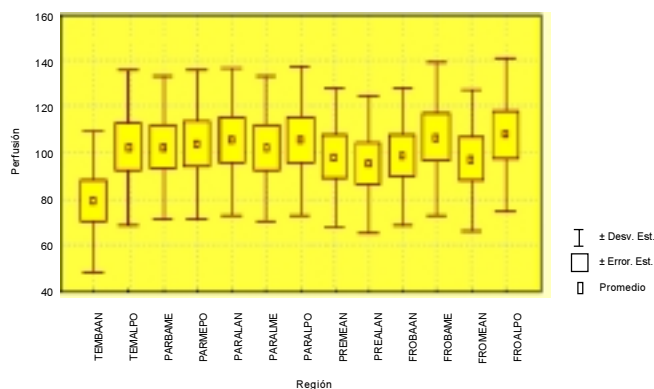
**Figura 1.** Comportamiento promedio de perfusión de las regiones que correlacionaron con la subescala B de Conners. Lado derecho, Grupo: casos.

PO ( $p=0.051$ ), OCCMEAN ( $p=0.055$ ), OCCMEME ( $p=0.049$ ), OCCMEPO ( $p=0.022$ ), OCCALME ( $p=0.056$ ), TEMBAAN ( $p=0.011$ ), TEMBAME ( $p=0.031$ ), TEMBAPO ( $p=0.018$ ), TEMMEAN ( $p=0.055$ ), TÉMEME ( $p=0.036$ ), TEMMEPO ( $p=0.025$ ), TEMALAN ( $p=0.045$ ), PARABAN ( $p=0.053$ ), PARBAPO ( $p=0.057$ ), PREBAPO ( $p=0.054$ ), FROALME ( $p=0.046$ ) y PERIVENTRICULAR ( $p=0.027$ ). Figura 3.

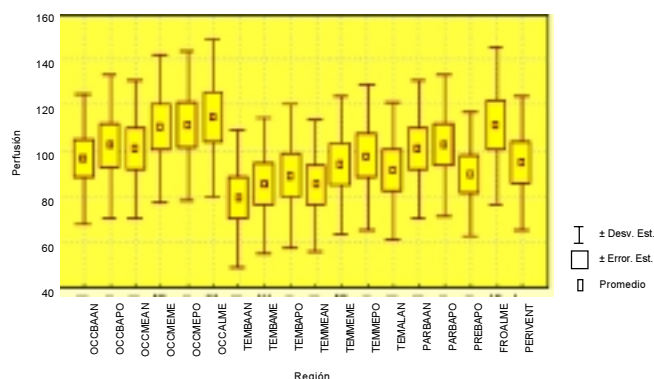
Encontramos correlación significativa únicamente para la región PARBAME y región Periventricular en la subescala F (obsesivo-compulsivo), Figura 4, con una  $p=0.056$  y  $p=0.016$ , respectivamente.

En la subescala B (ansiedad-timidez) resultan con correlación significativa todas las regiones excepto cinco: TEMBAAN ( $p=0.087$ ), TEMBAME ( $p=0.066$ ), PARBAAN ( $p=0.080$ ), PREBAAN ( $p=0.031$ ), PREMEAN ( $p=0.067$ ). Figura 5.

En la subescala F (obsesivo-compulsivo) de Conners sólo dos regiones resultaron correlacionadas significativamente y fueron: PARALPO ( $p=0.055$ ) y



**Figura 2.** Comportamiento promedio de perfusión de las regiones que correlacionaron con la subescala F de Conners. Lado derecho, Grupo: casos.

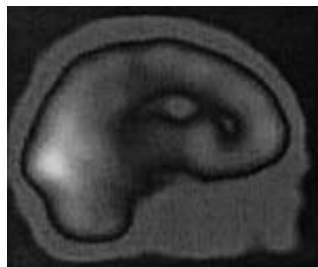


**Figura 3.** Comportamiento promedio de perfusión de las regiones que correlacionaron con la subescala H de Conners. Lado derecho, Grupo: casos.





Control

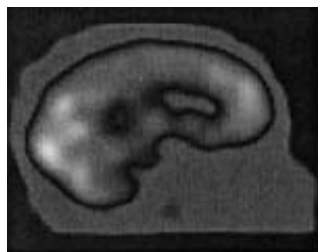


Caso

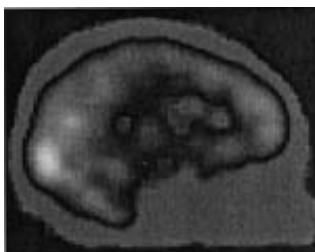


Comparación de la perfusión en dos niños; del lado derecho se aprecia hipoperfusión en región prefrontal en el Caso; en cambio el Control tiene esta área bien perfundida.

Control



Caso



Comparación de dos niñas, donde se aprecia área de hipoperfusión en región parietal en el Caso, no así en el Control.

Con el tiempo se ha dado un avance en el desarrollo tecnológico de los sistemas de obtención de imágenes médicas y en concreto, la aparición de la tomografía de emisión de positrones (PET) y de la formación de imágenes por resonancia magnética (IRM o RMN), así como la tomografía de emisión de fotones simples (SPECT); todo esto nos permite el estudio de la localización de las distintas funciones cerebrales. Ahora los expertos pueden captar en tiempo real imágenes de los cambios fisiológicos asociados a los procesos mentales; en este caso porque se ve en directo una función o un proceso mental desde como pronunciamos una palabra, así como de qué forma se organizan y coordinan las redes de neuronas para llevar a cabo las diferentes operaciones mentales.

Todas estas técnicas nos permiten ver las diferencias y deficiencias neuronales afectadas por patologías mentales como la epilepsia, esquizofrenia, depresión y, por supuesto, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad; esto nos permite estudiar con detalle la manera en que los fármacos actúan en los cerebros enfermos.

Antes de iniciar nuestra investigación consideramos importante que en los Casos de TDAH, todos los pacientes que ingresaran al protocolo no tuvieran evidencias clínicas de alguna alteración neurológica, para lo que se les practicó un examen de este tipo para descartar signos blandos. También se

buscó que su inteligencia estuviera dentro del promedio. Con respecto a su EEG, el paciente con un estudio electroencefalográfico anormal era excluido; en pocas palabras, únicamente fueron aceptados aquellos niños que tuvieran un TDAH de los llamados "puros", todo esto con la finalidad de que en el momento de la realización del SPECT se observara la función cerebral en estos niños tal cual, sin un aparente daño orgánico cerebral confirmado en los estudios convencionales (EEG), ni en la clínica.

En este estudio los resultados con SPECT, medidos en forma cuantitativa, son consistentes con respecto al de los autores ya mencionados en los antecedentes, lo que confirma que existe una hipoperfusión a nivel cerebral en regiones prefrontales y frontales en los Casos, no así en los Controles.

También registramos como hallazgo zonas cerebrales con hipoperfusión en las regiones occipitales y temporales, relacionadas con la llamada "unidad sensorial"; en estas zonas se concentran las áreas de proyección de la visión, audición y de los sentidos del cuerpo. Las características generales son las de integrar la excitación que llega de los distintos sistemas sensoriales. En estas zonas, Luria cree que son el sitio en donde la información se traduce en procesos simbólicos y donde la percepción concreta se traduce en pensamiento abstracto.

Todas las comparaciones entre ambos grupos resultaron ser estadísticamente significativas respecto a la variable grupo, excepto la región correspondiente a Tálamo en donde ni lado ( $p=0.6757$ ), ni grupo ( $p=0.0783$ ), ni sexo ( $p=0.0968$ ) influyeron significativamente en la respuesta promedio de porcentaje de perfusión. La variable sexo sólo influye significativamente en la región PREBAAN (prefrontal bajo anterior).

A pesar de lo pequeño de la muestra del estudio, los resultados han sido significativos y confirman lo que se ha estado estudiando en los últimos tiempos, que es la existencia de una relación directa entre el Trastorno por Déficit de Atención con algunas regiones cerebrales y la hipoperfusión cerebral, sobre todo la región prefrontal; esto también se puede apreciar cuando se le relaciona con la clínica, en donde al estar afectadas estas regiones por algún otro padecimiento, llámese tumor, etc., se presentan alteraciones similares a las del trastorno de atención; la aplicación de técnicas especializadas (SPECT) permite detectar en estas regiones las alteraciones de la perfusión sanguínea en dicho padecimiento, y comparar los resultados con la de los niños aparentemente sanos sucede lo contrario.

Por tal motivo se concluye que sí existe una hipoperfusión a nivel sanguíneo cerebral, sobre todo en regiones prefrontales en niños con Trastorno de Atención con Hiperactividad, lo cual no existe en ni-



ños sanos.

Los procedimientos en la aplicación del SPECT fueron realizados rigurosamente en forma cuantitativa por el personal médico del Servicio de Medicina Nuclear, quienes permanecieron ciegos al diagnóstico a través de un sistema computarizado especializado en estos casos.

Pensamos que lo ideal hubiese sido contar con imágenes de resonancia magnética y SPECT, pero el trabajar con niños menores resulta difícil por los procedimientos de tipo ético que implican este tipo de estudios; no obstante, muchos de estos estudios se realizan en forma continua como procedimientos diagnósticos en pacientes que no están dentro de protocolos (Epilepsia). La técnica realizada para estudios en la práctica diaria con el radiofármaco tiene mínimos riesgos para el paciente, ya que son pocos los casos reportados por sobredosificación o algún otro tipo de repercusión. La mayoría de los estudios de SPECT realizados en forma cotidiana son reportados con técnicas de tipo cualitativo, dependiendo mucho de la opinión del experto en medicina nuclear, dejando un margen de error de percepción. Las diferencias se apreciaron al compararse niños con los criterios para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad y niños clínicamente sanos.

Los resultados obtenidos en esta muestra de 20 niños (10 Casos y 10 Controles) son consistentes con las de otras investigaciones (Zametkin, Lou, O'tuama, etc.), en donde las regiones cerebrales de los niños con TDAH están hipoperfundidas en comparación con los niños sanos en regiones anteriores del lóbulo prefrontal; en esta investigación también se miden las otras regiones que se han señalado de interés como las regiones periventriculares, igual que el estudio de Lou O'tuama (1990, 1993), en el que los niños con TDAH presentaron anomalías en la perfusión cerebral; sin embargo, en este estudio no se obtuvieron resultados significativos en esta región; tampoco en la región del cuerpo estriado, la cual ha sido asociada a déficit de atención e hiperactividad en lesiones experimentales (cabeza del caudado) en animales; no hubo lesiones en la región prefrontal que pudieran tener como resultado déficit similares, probablemente porque dicha estructura regula las "formas elevadas" de atención. Estas dos zonas están estrechamente relacionadas, porque la cabeza del núcleo caudado recibe formas aferentes de la corteza prefrontal en todas las especies estudiadas.<sup>13</sup> El mismo autor propone una teoría sobre sus hallazgos de la patogénesis del TDAH. Ellos postulan una disfunción de las estructuras estriales; la hipoperfusión de dichos mecanismos permite la desinhibición de la corteza sensorial primaria y sensoriomotora.

Tanto en el lado derecho como izquierdo se apreciaban diferencias importantes en la región prefrontal alta anterior en los Casos con respecto a los Controles. Se ha observado en algunas investigaciones una disminución del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo temporal izquierdo en las alteraciones del lenguaje.<sup>13</sup> El hemisferio derecho está especializado en la percepción de los sonidos no relacionados con el lenguaje (música, llanto...), y el hemisferio izquierdo está especializado en producir y comprender los sonidos del lenguaje, así como controlar los movimientos hábiles y los gestos con la mano derecha. En nuestro estudio no se individualiza cada caso, sino que se globaliza el resultado entre lado derecho e izquierdo tanto en Casos como en Controles; sólo un niño del total de la muestra fue zurdo (un Caso). Se ha sugerido que los sistemas de catecolamina en los lóbulos frontales son asimétricos; se ha relacionado que el sistema dopaminérgico trabaja en el lóbulo frontal izquierdo y el de la norepinefrina en el frontal derecho.

Nuevamente, con lo que respecta a las diferencias entre sexos, sólo se encuentra una área de hipoperfusión en los Casos, en la región prefrontal baja anterior ( $p=0.0386$ ). Figura 8. Algunos hallazgos indican cierta diferencia en el género en TDAH, como los estudios del metabolismo de la glucosa cerebral (CMRglu) con el uso de emisión de positrones de Ernst,<sup>16</sup> el cual estudió 19 adolescentes normales (seis niñas) y 20 adolescentes con TDAH (cinco niñas). En los resultados el CMRglu global en niñas con TDAH ( $n=5$ ) fue 15.0% más bajo que el de las niñas normales ( $n=6$ ;  $p=0.04$ ). Un estudio de las rutas bioquímicas revela una asimetría en las catecolaminas, presente en los hombres, pero no en las mujeres; en éstas hay una evidencia bioquímica y morfológica de que los lóbulos frontales son diferentes en los hombres y las mujeres.

## REFERENCIAS

1. Cantwell DP. Attention Deficit Disorder. A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(8): 978-87.
2. Mardomingo MJ. Hiperactividad y trastorno de la conducta social. VI Congreso de Psiquiatría Infanto-Juvenil, 1990.
3. Mardomingo MJ. Trastorno hiperactivo. México: Díaz de Santos, S.A.; 1994.
4. Weiss, et al. Studies on the hyperactive child VIII: Five year follow-up. *Arch Gen Psychiat* 1971; 165: 110-7.
5. Bradley C. The behavior of children receiving Benzedrine. *Am J Psychiat* 1937; 94: 577-85.
6. Biederman, et al. A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *J Psychiat Rev* 1987; 20: 263-74.
7. Biederman, et al. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III Attention Deficit Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1990; 29(4): 526-33.
8. Cantwell DP. Genetic studies of hyperactive children. In: Fieve RR, Rosenthal D, Brill H (eds.), *Genetic research in psychiatry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1975.
9. Kahn, et al. Organic drivenness: a brain stem syndrome and an experience. *N Engl J Med* 1934; 210: 748-56.

10. Cohen, et al. The clinical guide to child psychiatry. In: Shatler, Eberhard A, Greenhill L (eds.). The Tourette Syndrome and other tics. New York: Free Press; 1984, p. 3-28.
11. Chelune, et al. Frontal lobe dysinhibition in attention deficit disorder. *Child Psychiat Hum Develop* 1986; 9: 221-32.
12. Lou, et al. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 48-52.
13. Lou, et al. Focal cerebral dysfunction in development learning disabilities. *Lancet* 1990; 335(8680); 8-11.
14. Zametkin, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990; 20(323): 1361-66.
15. Zametkin, et al. Brain metabolism in teenagers with a deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiat* 1993; 50: 333-40.
16. Ernst, et al. Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1994; 33(6); 858-68.
17. Abenia, et al. Estudio Cognitivo en dos observaciones con lesión frontal pre y perinatal Servet de Neurología. Grupo de trabajo de Neuropsicología. Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic. Universitat de Barcelona; 2000.
18. Castellanos, et al. Quantitative brain Magnetic Resonance Imaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiat* 1996; 53: 607-16.
19. CIE-10. Clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Ginebra: OMS; 1992.
20. Conners, et al. Rating scales and check-lists for child psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 809-51.
21. Douglas, et al. Dosage effects and individual responsivity to methylphenidate in attention deficit disorder. *J Child Psychol Psychiat* 1988; 4: 259-475.
22. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Asociación Americana de Psiquiatría, Barcelona: Masson; 1995.
23. Giedd, et al. Quantitative morphology of the areas callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiat* 1994; 151: 665-9.
24. Gittelman, et al. Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiat* 1988; 45: 1131-4.
25. Glow, et al. The stability of child behavior disorders: one year test-retest study of Adelaide version of the Conners Teacher and parent rating. *J Abnor Child Psychology* 1982; 121-7.
26. Goldberg et., al. Nuevas aproximaciones al diagnóstico y tratamiento de la disfunción del lóbulo frontal. *International Handbook of Neuropsychological Rehabilitation*. New York: Plenum Publishers; 2000.
27. Guruswami R, et al. Brain SPECT in attention deficit hiperactivity disorder (ADHD). Utility in directing appropriate therapy, Shamrock Clinic. University of Texas-Houston: Medical School; 1995.
28. Kahn, et al. Urinary excretion of Catecholamine metabolites in hyperkinetic child syndrome. *Am J Psychiat* 1981; 138: 108-12.
29. Kuczenski R. Biochemical actions of amphetamines and other stimulants. In: Crease I (ed.). *Stimulants: Neurochemical behavior and clinical perspectives*. New York: Raven Press; 1983, p. 31-63.
30. Lara, et al. 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(12): 712-9.
31. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Mentales /DSM-IV. (2a Ed.) Edit. Masson; 1995.
32. Martí, et al. SPECT Cerebral. Fundamentos e interpretaciones. *Rev Neurol* 1994; 22 (supl: 1); 9-18.
33. Matochik, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *Am J Psychiat* 1994; 151: 658-64.
34. Melvin L. Child and adolescent psychiatry. Williams & Wilkins (eds); 1991.
35. Mendiguchía FL. Concepto y crítica del déficit de atención según el DSM-III. Lección Magistral. Madrid: Sociedad Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil; 1988.
36. O'tuama, et al. Brain single photon emission computed tomography for behavior disorders in children. *Semin Nucle Med* 1993; 23(3): 255-64.
37. Rapoport, et al. Attention deficit disorder with hyperactivity. In: Hersen M, Van Hassett YB (eds.). *Behavior therapy with children and adolescents*. New York: Wiley-Interscience; 1987, p. 325-61.
38. Rutter M. Syndromes attributable to "minimal brain dysfunction" in childhood. *Am J Psychiat* 1982; 139: 21-33.
39. Semrud-Clikeman, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 (6); 875-81.
40. Sieg, et al. SPECT brain imaging abnormalities in Deficit Hyperactivity Disorder. Department of Psychiatry. University of Kansas. *Clin Nucle Med* 1995; 20(1): 55-60.
41. Terman, et al. Stanford: Binet Intelligence Scale: manual for the third revision. Form L-M. Boston: Houghton Mifflin; 1973, p. 33-5.
42. Toro, et al. Psicofarmacología clínica de la infancia y la adolescencia. Eds. Masson; 1998.
43. Van Heertum, et al. Functional brain imaging with SPECT in Psychiatry. Nuc. Med. Frontier. A seminar from the American Psychiatric Association's, 43rd. Institute on Hospital and Community Psychiatry. Los Angeles, October 19, 1991.
44. Wechsler D. WISC-R-Español: Escala de inteligencia revisada para el nivel escolar. México, D. F.: Ed. Manual Moderno; 1981, p. 1-52.
45. Wechsler D. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children. New York: Psychological Corporation; 1949, p. 10-20.
46. Zametkin, et al. Neurobiology of attention deficit with hiperactivity: Where have we come in 50 years? *Am J Acad Child Adolesc Psychiat* 1987; 26(5): 676-86.

Recibido: Agosto 24, 2004.  
Aceptado: Septiembre 29, 2004.

## GLOSARIO

|     |                                     |     |                                      |
|-----|-------------------------------------|-----|--------------------------------------|
| 1.  | OCCBAAN: Occipital bajo anterior.   | 24. | PARMEPO: Parietal media posterior.   |
| 2.  | OCCBAME: Occipital bajo medio.      | 25. | PARALAN: Parietal alto anterior.     |
| 3.  | OCCBAPO: Occipital bajo posterior.  | 26. | PARALME: Parietal alto medio.        |
| 4.  | OCCMEAN: Occipital media anterior.  | 27. | PARALPO: Parietal alto posterior.    |
| 5.  | OCCMEME: Occipital media medio.     | 28. | PREBAAN: Prefrontal bajo anterior.   |
| 6.  | OCCMEPO: Occipital media posterior. | 29. | PREBAME: Prefrontal bajo medio.      |
| 7.  | OCCALAN: Occipital alto anterior.   | 30. | PREBAPO: Prefrontal bajo posterior.  |
| 8.  | OCCALME: Occipital alto medio.      | 31. | PREMEAN: Prefrontal media anterior.  |
| 9.  | OCCALPO: Occipital alto posterior.  | 32. | PREMEME: Prefrontal media medio.     |
| 10. | TEMBAAN: Occipital bajo anterior.   | 33. | PREMEPO: Prefrontal media posterior. |
| 11. | TEMBAME: Occipital bajo medio.      | 34. | PREALAN: Prefrontal alto anterior.   |
| 12. | TEMBAPO: Temporal bajo posterior.   | 35. | PREALME: Prefrontal alto medio.      |
| 13. | TEMMEAN: Temporal media anterior.   | 36. | PREALPO: Prefrontal alto posterior.  |
| 14. | TEMMEME: Temporal media media.      | 37. | FROBAAN: Frontal bajo anterior.      |
| 15. | TEMMEPO: Temporal media posterior.  | 38. | FROBAME: Frontal bajo medio.         |
| 16. | TEMALAN: Temporal alto anterior.    | 39. | FROBAPO: Frontal bajo posterior.     |
| 17. | TEMALME: Temporal alto medio.       | 40. | FROMEAN: Frontal media anterior.     |
| 18. | TEMALPO: Temporal alto posterior.   | 41. | FROMEME: Frontal media medio.        |
| 19. | PARBAAN: Parietal bajo anterior.    | 42. | FROMEPO: Frontal media posterior.    |
| 20. | PARBAME: Parietal bajo medio.       | 43. | FROALAN: Frontal alto anterior.      |
| 21. | PARBAPO: Parietal bajo posterior.   | 44. | FROALME: Frontal alto medio.         |
| 22. | PARMEAN: Parietal medio anterior.   | 45. | FROALPO: Frontal alto posterior.     |
| 23. | PARMEME: Parietal media medio.      | 46. | TALAMO                               |
|     |                                     | 47. | PRIVENTRICULARES.                    |
|     |                                     | 48. | CEREBELO.                            |