

Resonancia magnética funcional en el diagnóstico clínico del déficit de atención y de la agresión impulsiva infantil: Una propuesta exploratoria

Roberto E. Mercadillo,¹ Ángel E. Sánchez-Rey,² Julián Sánchez-Cortazar,²
Ernesto Ramírez,² Fernando A. Barrios¹

Artículo original

SUMMARY

Attention deficit disorder (ADD) refers to a neurobehavioral condition commonly initiated in childhood. Its clinical diagnosis involves poor attention, distractibility, difficulties to inhibit motor behaviors and cognitive impulsivity.

It is suggested that ADD is classified in two general types correlated with different neurocognitive qualities. One is manifested in executive frontal dysfunctions (ADD). In the other type dominates hyperactivity/impulsivity (ADHD) and it is associated with deficiencies in working memory and alterations in the dorsolateral prefrontal cortex.

Results obtained by using electroencephalography, event-related potential paradigms and voxel brain morphometry suggest anomalies in the brain structure and function correlated with ADD, particularly in the frontal, parietal and temporal cortices, in addition to regions involved in the fronto-striatal connections.

On the other hand, functional magnetic resonance imaging (fMRI) constitutes a technique to obtain brain images which can be interpreted as regions and networks of neural activity elicited during the performance of a cognitive process. Based on the information that the ADD patients are susceptible to cognitive interferences, some researches have applied the classical and the counting versions of the Stroop task paradigms in fMRI. In comparison with control subjects, adult patients show lack of neural activation in the anterior cingulate cortex. Nevertheless, results in children are more controversial and attribute neurobiological and social factors in the ADD etiology.

The anterior cingulate cortex and prefrontal region of the human brain conform the execution system of attention and their function is essential for emotional processes. The neurocognitive relation between attention and emotion involves the influence of the affective system in the alert and execution systems of attention through reciprocal connections between limbic and frontal regions, which permit a mnemonic and affective valuation of the attended environment.

Understanding the relations between attention and emotion is essential in basic and clinical approaches, due to the co-morbidity of ADD with some emotional disorders, such as the oppositional defiant disorder, anxiety and impulsive aggression, the last one elicited by uncontrolled experiences of anger. In this sense, some studies describe that the metabolic brain activity correlated with the experience

of anger is manifested in the frontal, anterior cingulate and insular cortices and the temporal pole.

Clinical situations require individualized decisions on the immediate and emergent treatment of one case. Furthermore, when the clinical case refers to a behavioral disorder probably related with neurobiological dysfunctions, a comparison of test with control subjects is necessary. In this sense, the present work constitutes an fMRI study designed to evaluate neurological functional alterations in a child patient diagnosed with ADHD, with persistent severe impulsive aggression behaviors that required a swift evaluation to enhance the diagnosis and treatment proposed by other clinical techniques.

Besides the patient, three infant participants were evaluated. One of them was diagnosed with ADD but did not manifest aggressive or impulsive behaviors and was not under any pharmacological treatment. The other two healthy children had no neurological and psychiatric disorders history. All the participants presented similar intellectual coefficient and performed the same cognitive and emotional tests. In the case of the patient, test were applied in two conditions: under the proposed pharmacological treatment and without medication.

The attention test consisted in a version of the counting Stroop task in Spanish language, presented in a block design through the E-Prime software. Subjects practiced the task in a personal computer before the functional image acquisition and were trained to answer by using a bottom response system that will be used in the scanner.

For the emotional-anger paradigm, children were interviewed about scenes and situations of their personal experience which elicited anger and calm. Situations were ordered and planned in a block design to be executed in the magnetic resonance instrument. During the functional images acquisition children listened to the situations conducted by imagery techniques.

Functional images were acquired in a 1.5 T G.E. instrument in the Magnetic Resonance Unit of the Hospital Ángeles Metropolitano in Mexico City. Data were analyzed by using the SPM 5 software applying a contrast using FWE with $p < 0.05$. Brain coordinates obtained in SPM 5 were converted to the Talairach Deamond system in order to obtain the Brodmann areas related to those coordinates.

During the performance of the counting Stroop task, the patient with ADHD under medication manifested activation in frontal areas, but not during the medication suspension trial. Frontal activity

¹ Instituto de Neurobiología. Universidad Nacional Autónoma de México.

² Hospital Ángeles Metropolitano.

Correspondencia: Dr. Fernando A. Barrios. Instituto de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla, Blvd Juriquilla 3001, 76230 Juriquilla, Qro, México, Tel. (55) 5623 4016. Fax. (55) 56234017. E-mail: fbarrios@unam.mx

Recibido primera versión: 7 de marzo de 2010. Segunda versión: 20 de agosto de 2010. Aceptado: 4 de noviembre de 2010.

identified in this patient in the treatment trial was similar to that identified in the unaggressive ADD patient.

In both cases, ADHD without medication and ADD, a lack of activity was identified in the anterior cingulate cortex (ACC). Nevertheless, activation in ACC, in parietal and temporal regions was present in the aggressive patient under treatment but not in the suspension condition. These results may suggest that an inadequate attention process distort the environment stimuli, which is necessary for the subject's correct affective evaluation of the situation.

During the experience of anger, the patient under treatment manifested activity in the parahippocampal region, as well as in the anterior and posterior cingulate cortices.

Results discussed in this work agree with those previously reported and offer cues to complement the diagnosis and treatment of ADD/ADHD and their relations with emotional disorders. Particularly, the design used here could be used for the analysis and evaluation of some pharmacological and behavioral treatments clinically applied in ADD. In addition, it helps to understand the participation of multipotential brain regions and neural networks involved in several cognitive processes, such as attention, working memory and emotion.

Finally, we proposed some ideas to interpret these results using fMRI and ADD:

1. It is necessary a consensual and standard integration of neuropsychological tests which identify different cognitive qualities of ADD.
2. The selection of children samples to study the neurobiology of ADD must include several variables associated with its etiology, such as parental relations, social and scholar environments.
3. Experimental paradigms could be designed to be performed using different neuroimaging techniques, such as fMRI or event-related potential. Thus, the results of the same test can be used to complement different approaches.
4. Results obtained by fMRI must not be understood in a phrenological and deterministic approach, but as brain region activations indicating dynamic neural networks.

Key words: Attention, emotion, Stroop task, impulsive aggression, magnetic resonance imaging.

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención (TDA) es un padecimiento neuroconductual iniciado en la infancia, cuyos criterios diagnósticos incluyen dificultades en la inhibición motora e impulsividad conductual. Tomando en cuenta la evidencia de que los pacientes con TDA son susceptibles a la interferencia cognitiva, la técnica de resonancia magnética funcional ha permitido la obtención de imágenes cerebrales que pueden interpretarse como redes de actividad neuronal, las cuales fueron desencadenadas durante la realización de la tarea *Stroop* o de interferencia. Algunos hallazgos en individuos sanos sugieren actividad predominante en la corteza anterior del cíngulo durante el proceso de atención selectiva requerido en la

ejecución de esta tarea, en tanto que pacientes diagnosticados con TDA muestran ausencia de tal actividad.

Diversos autores han señalado la relación neurocognitiva entre la atención y la emoción, a partir de la interacción entre estructuras límbicas y regiones frontales del cerebro. En el caso del TDA, esta relación es relevante debido a su comorbilidad con trastornos de tipo emocional, en particular en el caso de la agresión impulsiva. Ésta es desencadenada por estados incontrolables de ira, cuya experiencia inducida se ha correlacionado con la actividad cerebral de la región frontal, del polo temporal, de la corteza anterior del cíngulo y de la ínsula.

Ahora bien, en el ámbito clínico es recurrente la necesidad de una evaluación individualizada y la decisión del tratamiento inmediato y urgente de un caso. El presente trabajo muestra un diseño utilizado en la valoración de alteraciones neurológicas funcionales en un paciente infantil diagnosticado con TDA, cuyos repetidos episodios de comportamientos agresivos requerían una evaluación pronta que complementara el diagnóstico y tratamiento provenientes de otras herramientas clínicas.

Con un equipo de resonancia magnética de 1.5 T se registró la actividad cerebral del paciente durante la ejecución de una versión en español de la tarea *Stroop* por conteo y de un paradigma emocional que consistió en la evocación dirigida de escenas que desencadenaran ira en el sujeto. La obtención de imágenes funcionales se realizó tanto bajo el efecto del tratamiento farmacológico que seguía el paciente, como bajo la suspensión del mismo. Después, se comparó la actividad cerebral del paciente con otro caso infantil diagnosticado con TDA, pero sin presencia de comportamientos agresivos. La actividad cerebral de ambos casos de TDA se comparó con la registrada en dos niños con edad y coeficiente intelectual homogéneos, carentes de historial neurológico y psiquiátrico.

Ninguno de los participantes manifestó alteraciones estructurales cerebrales. Los resultados funcionales durante la ejecución *Stroop* identificaron menor actividad en la corteza anterior del cíngulo en los dos casos diagnosticados con TDA. Durante la experiencia del estado de ira y en comparación con los otros participantes, el paciente bajo efecto del tratamiento manifestó actividad en la región parahippocampal, así como en las cortezas anterior y posterior del cíngulo.

Los resultados coinciden con hallazgos reportados sobre la neurobiología del TDA y de la experiencia de ira. Además, otorgan herramientas para el diagnóstico y tratamiento de trastornos de la atención y su relación con trastornos emocionales. Este tipo de diseños contribuye al análisis y observación del efecto de algunos tratamientos, tanto farmacológicos como conductuales, aplicados en la clínica del TDA. En este caso, el tratamiento aplicado al paciente parece actuar a nivel del proceso de atención, pero no en el ámbito del control de la ira. También, proporciona pautas para comprender la participación de regiones cerebrales multipotenciales y las redes neuronales que involucran diferentes procesos cognitivos, como la emoción y la atención.

Palabras clave: Atención, emoción, tarea Stroop, agresión impulsiva, resonancia magnética.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención (TDA) consiste en un padecimiento neuroconductual que inicia en la infancia an-

tes de los siete años de edad. Sus principales criterios diagnósticos incluyen la disminución de la atención, dificultades en la inhibición de conductas motoras e impulsividad conductual y cognitiva.^{1,2}

Se ha reportado que el rendimiento de los adolescentes diagnosticados con TDA es menor en diversas subescalas de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS), aunque su coeficiente intelectual global (C.I.) se ubica dentro de la normalidad.³ Estos resultados podrían atender a tipos de TDA correlacionados con diferentes cualidades neurocognitivas: Un tipo es el caracterizado por disfunciones ejecutivas dependientes de la región frontal. En el otro predomina la hiperactividad y/o la impulsividad (TDAH), el cual está asociado a deficiencias en la memoria de trabajo y alteraciones en la porción dorsolateral de la corteza prefrontal.^{4,5}

Los resultados obtenidos mediante Electroencefalografía (EEG) y Potenciales Relacionados a Eventos Cognitivos (PREc) sugieren que la alteración del TDA no compromete el filtro primario de la atención, sino que implica la alteración de funciones corticales posteriores frontales, parietales y temporales.⁵⁻⁷

La investigación morfométrica ha identificado que las poblaciones infantiles diagnosticadas con TDA presentan una reducción del volumen cortical a nivel prefrontal y temporal, dos regiones reguladoras de la inhibición conductual y cognitiva. Tal reducción también se observa en el núcleo caudado y el vermis cerebelar.⁸⁻¹² Se resume que la neurobiología del TDAH implica alteraciones en el funcionamiento del cuerpo estriado, de los lóbulos frontales y del cerebelo.¹³

Resonancia magnética funcional y el estudio de la interferencia en el trastorno por déficit de atención

La resonancia magnética funcional (RMF), en particular el análisis de la señal por contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre, o señal BOLD (por sus siglas en inglés: *blood-oxygen-level-dependent*), ha constituido un instrumento apreciable en estudios recientes sobre el TDA. El análisis de la señal BOLD se basa en el supuesto de que durante la realización de una tarea cognitiva se desencadena una cascada de actividad neuronal y metabólica, la cual puede ser identificada a través de sus propiedades fisiológicas y magnéticas. La identificación de estas propiedades es posible ya que se transforma en imágenes cerebrales y se interpreta como regiones y redes de actividad que tuvieron lugar durante la ejecución de la tarea.^{14,15}

Uno de los procesos cognitivos al que los pacientes con TDA son más susceptibles es la interferencia, es decir, la obstrucción de un proceso cognitivo debido a la aparición de un estímulo confuso. Esta interferencia puede reflejarse en la incapacidad para inhibir los elementos irrelevantes de un contexto o un evento, y por tanto interrumpir el proceso de atención.¹⁶ Uno de los diseños experimentales más utilizados para el estudio de la interferencia cognitiva es la Tarea *Stroop*. La versión clásica de esta tarea consiste en la presen-

tación de una serie de palabras que denominan colores. Al momento de observar cada palabra, el participante debe indicar verbalmente el nombre del color de la tinta con que está escrita, haciendo caso omiso del significado de la palabra en sí misma. Algunas de las palabras se encuentran escritas en tintas de colores diferentes a los que denominan semánticamente, por ejemplo, la palabra «rojo» podría estar escrita en color «azul»; en este caso, el fenómeno de interferencia sucede cuando el participante debe mantener su atención en el color «azul» de la palabra, haciendo caso omiso de que su lectura refiere al significado «rojo». La aplicación de este paradigma en RMf ha reportado que durante el proceso de interferencia predomina la actividad de la corteza anterior del cíngulo (CAC).^{17,18}

Uno de los inconvenientes de aplicar la Tarea *Stroop* en RMf es el artificio técnico que provoca el movimiento de la cabeza al momento de verbalizar la palabra. Para evitar este sesgo, Bush et al.^{19,20} diseñaron una versión denominada «Tarea *Stroop* por Conteo» (*Counting Stroop Task*), que consiste en proyectar en una pantalla diversas series de palabras que denominan un mismo animal o un mismo número (la figura 1 ilustra y explica la aplicación del paradigma). El

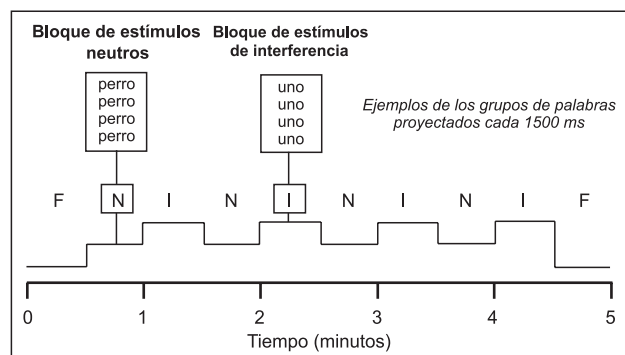


Figura 1. Tarea *Stroop* por Conteo. La ilustración representa el diseño en bloques utilizado y un ejemplo de los ensayos de los dos tipos de estímulos. Los participantes fueron informados que observarían en la pantalla frente a sus ojos una serie de bloques formados por 1 a 4 palabras idénticas. Durante los bloques *neutros* se presentaron grupos de palabras que denominaron animales comunes (perro, gato, pájaro o ratón). Durante los bloques *interferencia*, las palabras denominaron números (uno, dos, tres o cuatro). Los participantes debían responder con los dedos, mediante un sistema de respuesta IFIS, el número de palabras que formaba cada grupo. El sistema de respuesta manual incluye cuatro botones colocados bajo los dedos índice y medio de ambas manos. A cada botón y dedo le fue asignado el número que indicaba la cantidad de palabras presentadas en la pantalla. Para el ejemplo ilustrado en la figura, la respuesta correcta sería oprimir el botón situado bajo el dedo medio derecho, lo cual indica la cantidad 4. Los participantes fueron informados de que cada grupo de palabras cambiaría rápidamente, por lo que debían responder de forma inmediata, aunque con atención. En la figura se muestra que después de 30 seg. de fijación (F), representada por una cruz roja proyectada en la pantalla, comenzaba la proyección de los bloques. Estos fueron constituidos por 20 ensayos (o grupos de palabras) y eran cambiados cada 1500 ms. La duración de la tarea fue de 4 min., la cual alternaba un bloque neutro (N) y un bloque de interferencia (I), con una duración de 30 seg. cada bloque. Finalmente, se mostraba nuevamente una cruz de fijación durante 30 seg.

número representado puede ser el UNO, el DOS, el TRES o el CUATRO. Los participantes son instruidos para señalar con el movimiento de sus dedos el número de palabras que integran cada serie, haciendo caso omiso del significado numérico de la palabra en sí misma. De esta forma, se induce un proceso de interferencia cognitiva cuando la cantidad de palabras mostradas no corresponde con el número escrito. De acuerdo con los autores, a diferencia de los participantes control, los pacientes adultos con TDA no manifiestan actividad en la corteza anterior del cíngulo, aunque sí en las regiones que integran el circuito fronto-estriatal-insular.

La Tarea *Stroop* clásica aplicada a poblaciones infantiles con alteraciones en procesos de atención sugiere resultados similares a los de las poblaciones reportadas en adultos en los párrafos anteriores.²¹ Sin embargo, otros reportes no han identificado diferencias en la actividad neurobiológica entre infantes diagnosticados con alteraciones en la inhibición de funciones cognitivas-motoras y niños control.²² En una perspectiva neurobiológica más integral, la actividad cerebral manifestada por niños diagnosticados con TDA y evaluada mediante la Tarea *Stroop* se ha correlacionado con polimorfismos del gen transportador de dopamina, neurotransmisor presente en la vía fronto-estriatal.²³

La atención y la esfera emocional

En el apartado anterior se aprecia que una de las regiones cerebrales cuya activación es recurrente en investigaciones de neuroimagen y procesos de atención es la corteza anterior del cíngulo (CAC). De acuerdo con Posner et al.²⁴ el CAC forma parte del sistema ejecutivo de la atención en conjunto con la corteza prefrontal (CPF); además del ejecutivo, los autores proponen un sistema de alerta y uno de orientación. La división del proceso de atención en diferentes sistemas permite inferir redes neuronales diversas que podrían vincularse a otros procesos cognitivos, en particular al de las emociones.²⁵ Taylor y Fragopanagos²⁶ sugieren que la relación neurocognitiva entre la emoción y la atención se caracteriza por la influencia que el sistema afectivo ejerce sobre el sistema de alerta y de ejecución de la atención. A nivel neurocognitivo, proponen que la interacción entre estructuras límbicas (amígdala e ínsula) y regiones frontales posibilita que se añada una valoración mnemónica de tipo afectivo a los elementos codificados en una situación atendida.

Comprender la relación entre el proceso emocional y de atención adquiere relevancia, tanto a nivel básico como clínico, debido a la comorbilidad que el TDA presenta con trastornos de tipo emocional, tales como la conducta desafiante, la ansiedad, la depresión o la conducta suicida.²⁷⁻³⁰ En particular, uno de los comportamientos más vinculados a estados emocionales alterados es la agresión de tipo impulsiva, cuyo desencadenamiento se origina a partir de estados incontrolables de ira.³¹ Se ha reportado que los adultos diagnosticados con TDA tienden, en mayor medida e

intensidad, a manifestar expresiones de ira y comportamientos agresivos en actividades cotidianas, por ejemplo, conducir un auto.³² En niños, sin embargo, se ha sugerido que la correlación entre TDA y agresión impulsiva no se debe a un factor de inatención en sí mismo, sino a causas externas; por ejemplo, ambientes familiares que afectan el estado de ánimo general.^{33,34}

Algunas investigaciones han reportado el registro de la actividad metabólica cerebral correlacionada con la experiencia de ira, emoción desencadenante de la agresión impulsiva. Para realizar esto, se ha inducido a los participantes a determinados estados emocionales (incluida la ira) por medio de técnicas de imaginación dirigida, o bien, por medio del relato que el investigador hace sobre anécdotas que el participante refiere previamente y que aluden a situaciones que lo colocan en ese estado emocional. A partir de lo anterior, se ha observado que la permanencia del estado de ira en personas sanas incrementa la actividad y flujo sanguíneo cerebral en la región frontal inferior, en el polo temporal, en el tálamo, en la corteza anterior del cíngulo, en la corteza insular, en el hipotálamo y en la corteza somatosensorial II.³⁵⁻³⁷

Las investigaciones citadas atienden a trabajos experimentales cuyos diseños requieren una extensa planeación, duración y selecciones de muestras numerosas, y cuyos datos así obtenidos han sido de gran relevancia para su aplicación en el diagnóstico y tratamiento del TDA y la agresión impulsiva. Sin embargo, en el ámbito clínico, en ocasiones es necesaria la evaluación individualizada y la decisión del tratamiento inmediato y emergente de un caso. Además de ello, cuando la situación se refiere a un trastorno conductual que implica posibles alteraciones neurológicas, es necesaria una comparación con individuos controles. En este sentido, el presente trabajo muestra un estudio diseñado para la evaluación de posibles alteraciones neurológicas funcionales en un paciente infantil diagnosticado con TDAH, cuya recurrencia de comportamientos agresivos impulsivos graves requería una evaluación pronta que complementara el diagnóstico y tratamiento provenientes de otras herramientas clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Antecedentes básicos del paciente

Sexo masculino con edad de seis años un mes al inicio del diagnóstico y tratamiento. Presenta historia familiar de TDAH y núcleo familiar desintegrado, aunque cooperativo entre los padres con respecto al tratamiento del paciente. La primera valoración (agosto, 2004) indicó el cumplimiento de criterios para el diagnóstico de TDAH, de trastorno negativista desafiante, trastorno de lectoescritura (dislexia) y trastorno de ansiedad. La valoración por resonancia nuclear de cráneo

(mayo, 2006) no reflejó alteración estructural alguna, en tanto la valoración electroencefalográfica (enero, 2007) indicó inmadurez bioeléctrica, asimetría en hiperventilación con ondas theta de alto voltaje en el hemisferio derecho y algunas ondas agudas frontales derechas. El historial terapéutico farmacológico ha incluido psicoestimulantes, presentando una adecuada respuesta inicial, pero potenciación de la ansiedad, así como atomoxetina, que ha fungido como medicamento eje base para varias combinaciones de medicamentos sin un control efectivo de la conducta: antipsicóticos atípicos, anticonvulsivos y antidepressivos. Su tratamiento no farmacológico ha incluido terapia pedagógica y emocional. Actualmente se mantiene en terapia paidopsiquiátrica.

Participantes

Además del paciente, se invitó a participar a un grupo de niños de entre ocho y 12 años de edad, cuyos padres habían comunicado su interés por que se les realizara una evaluación neuropsicológica. Previo a su participación, cada niño con sus padres fueron informados en detalle sobre el proceso y los objetivos del estudio. En todos los casos, el padre o tutor brindó consentimiento informado para la realización del estudio, cuyo protocolo fue aprobado por los Comités de Enseñanza y de Investigación del Hospital Ángeles Metropolitano.

La ausencia de historial clínico psiquiátrico y neurológico, así como la aplicación de la International Neuropsychiatric Interview para Niños y Adolescentes (MINI KID), verificó la inexistencia de trastornos psiquiátricos en los participantes control, con excepción de un caso de TDA inatento, que carecía de historial y diagnóstico de comportamientos agresivos y no se encontraba en tratamiento farmacológico ni conductual seis meses previos al estudio.

Se aplicó la escala WISC para seleccionar aquellos participantes cuyo C.I. global fuera similar al presentado por el

paciente. En este último, la escala WISC fue aplicada bajo el efecto del tratamiento farmacológico que se llevaba a cabo, y 15 días después de la suspensión del mismo para fines del estudio. La muestra final seleccionada se constituyó por cuatro participantes: 1. el paciente, 2. un caso infantil de TDA inatento no agresivo (denominado en el estudio como *control agresión*) y dos controles sin trastornos psiquiátricos y neurológicos identificados. Las características generales de los participantes se resumen en el cuadro 1.

Paradigmas cognitivos y conductuales

Tarea Stroop por Conteo

Mediante el programa computacional E-prime, se diseñó una versión en español de la Tarea Stroop por Conteo.^{20,38} Para verificar su completa comprensión, los participantes ensayaron la tarea en un equipo de cómputo portátil un día antes del registro funcional. Para la adquisición de imágenes funcionales dentro del equipo de resonancia, los participantes observaron la tarea proyectada en una pantalla (110x70 cm) situada aproximadamente a dos metros de distancia, por medio de un espejo colocado frente a sus ojos. La observación y la respuesta se realizaron mediante el sistema IFIS programado con E-Prime (In Vivo Inc. Orlando FL y Psychology Software Tools, Inc. Pittsburg PA). La explicación y el esquema de la tarea se muestran en la figura 1.

Estímulos desencadenantes de ira

Se utilizó la siguiente metodología a partir de modelos previamente publicados.³⁵⁻³⁷ Un mes previo a la adquisición de imágenes funcionales, los participantes fueron entrevistados respecto a escenas o acontecimientos de su vida que, al recordarlos, les provocaran una experiencia de ira o enojo intenso, así como de acontecimientos que les generaran calma. La lectura de ambos tipos de acontecimientos fue escuchada por el participante por medio de un sistema de audio

Cuadro 1. Características generales de los participantes. En cada caso se indica su coeficiente intelectual global, verbal y ejecutivo obtenido a partir de la escala WISC, así como la identificación de posibles trastornos psiquiátricos mediante la aplicación de la MINI KID. En el caso del paciente, los resultados de la escala WISC se muestran en su aplicación bajo el efecto del tratamiento farmacológico utilizado y después de la suspensión del mismo para propósitos del estudio.

Identidad	Sexo	Edad (años)	Resultado WISC	Resultado Mini Kid
Paciente c/tratamiento	H	10	C.I. Total: 101 (normal) C.I. Ejec. 114 (arriba del normal) C.I. Verbal. 90 (normal)	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad Riesgo de suicidio Trastorno negativista desafiante
Control agresión	H	12	C.I. Total: 112 (arriba del normal) C.I. Ejec. 117 (superior) C.I. Verbal. 97 (normal)	Trastorno por déficit de atención
Control 1	M	11	C.I. Total: 111 (arriba del normal) C.I. Ejec. 118 (arriba del normal) C.I. Verbal. 97 (normal)	Ningún trastorno identificado
Control 2	M	8	C.I. Total: 101 (arriba del normal) C.I. Ejec. 112 (arriba del normal) C.I. Verbal. 90 (normal)	Ningún trastorno identificado

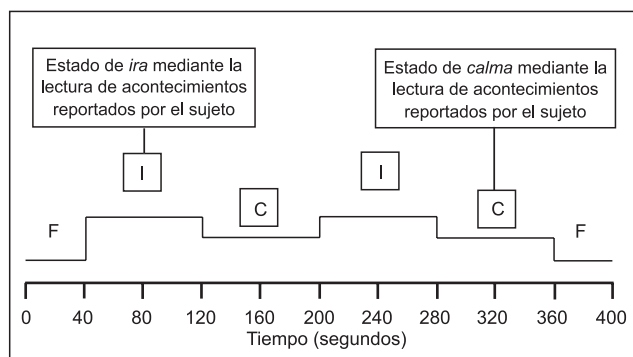


Figura 2. Diseño por bloques en el desencadenamiento de la experiencia de ira. Como se ilustra en la figura, después de 40 seg. de fijación, los sujetos escucharon la redacción de acontecimientos que, de acuerdo con la entrevista realizada, evocaban estados emocionales: *Ira* (I)- Lectura de los acontecimientos que evocaron ira, durante la cual el participante fue dirigido e instruido a recordar la escena escuchada de la manera más detallada posible. *C*(C)- Lectura de los acontecimientos que evocaron calma.

mientras se encontraba dentro del equipo de resonancia magnética. La figura 2 ilustra el paradigma aplicado.

Dos semanas previas a la adquisición de imágenes, los acontecimientos estructurados por el investigador fueron relatados a los participantes para corroborar, mediante su reporte subjetivo, la ira experimentada.

Previamente a la adquisición de las imágenes cerebrales, los participantes ensayaron un modelo de ambas tareas dentro del equipo de resonancia magnética para identificar alguna incomodidad o molestia durante la ejecución de las pruebas. En todos los casos, el niño estuvo acompañado por su padre o tutor y por el personal médico de la institución.

Adquisición y análisis de imágenes funcionales

Los registros funcionales se realizaron en un instrumento General Electric de 1.5 T en la Unidad de Resonancia Magnética del Hospital Ángeles-Metropolitano en la Ciudad

de México. Se siguió un protocolo BOLD, Tiempo de Repetición (TR)=3000, Ángulo de Desviación (FA) 90, Campo de Visión (FOV)= 24 cm, matriz 64 x 64 mm, 30 cortes de 5 mm de espesor y cero separación.

El análisis de las imágenes se realizó mediante el programa de mapeo estadístico paramétrico versión 5 (SPM 5) (Wellcome Department of Imaging Neurosciences) para identificar las regiones de activación en las condiciones contrastadas. Las imágenes funcionales fueron igualadas temporalmente y realineadas en el corte 15 de cada sujeto para corregir el movimiento de cabeza. Las imágenes realineadas fueron corregistradas con imágenes anatómicas T1 en cada participante. Posteriormente, las imágenes funcionales se normalizaron al espacio estereotáxico estándar MNI (Montreal Neurological Institute) incluido en el SPM 5, y se suavizaron con un kernel gaussiano de 8mm.

Los contrastes fueron obtenidos mediante un análisis estadístico a un 95% de confianza y con corrección FWE (Family Wise Error). Las coordenadas obtenidas del análisis por SPM 5 fueron convertidas a áreas de Brodmann a través del sistema Talairach Deamon Client (Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center, San Antonio).

RESULTADOS

Los resultados de la Tarea *Stroop* por Conteo muestran actividad a nivel frontal en todos los casos, pero en el paciente sin tratamiento tal actividad se manifiesta en un menor número de regiones activadas y constreñidas en el área 8 de Brodmann. En el caso de este último paciente, pero bajo efecto de tratamiento, se manifiesta actividad a nivel parietal y temporal. La corteza anterior del cíngulo mostró actividad en los dos casos controles carentes de diagnóstico y en el paciente bajo efecto del tratamiento (cuadro 2 y figura 3).

Cuadro 2. Regiones de activación y área de Brodmann aproximada, identificadas durante la ejecución de la Tarea *Stroop* por Conteo en todos los casos, obtenidas mediante el espacio estereotáxico MNI y el sistema Talairach Deamon Client.

Región	Lat.	Localización	Área de Brodmann	Paciente		Control	
				c/Trat.	s/Trat.	Agres.	1
Frontal	D	Circ. inferior	45	•		•	
	I	Circ. inferior	46			•	•
	D	Circ. inferior	47	•			
	D	Circ. media, superior	8, 9		•	•	•
	D, I	Circ. media, medial, superior	10	•		•	•
Temporal	I	Circ. superior	41				•
	D	Circ. superior	42	•			
	I	Circ. superior	38	•			
	D	Circ. media	21	•			
Parietal	D, I	Precuneus	7	•			
Occipital	D	Circ. fusiforme, lingual	18,19	•	•	•	
Límbica	D	Cíngulo anterior	32	•		•	•
Cerebelo	D	Declive	*	•		•	

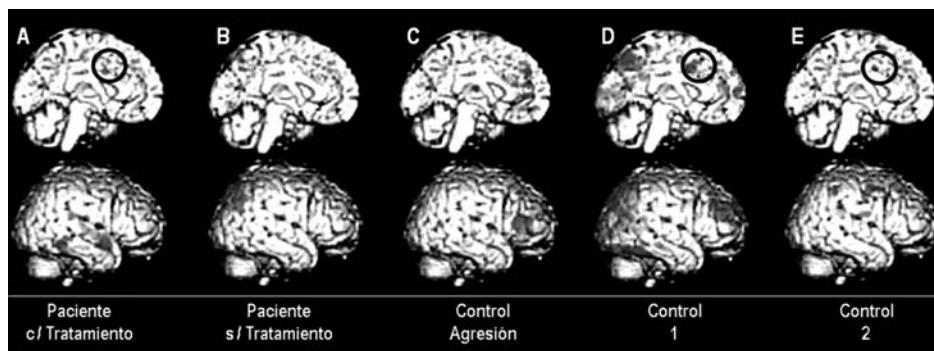


Figura 3. Ilustración de las regiones de activación identificadas durante la ejecución de la Tarea Stroop por Conteo en todos los casos. Cortes sagitales mediales representados en la línea superior y superficie cortical derecha en la línea inferior. La activación de la corteza del cíngulo se indica con un círculo en el paciente bajo efecto del tratamiento (A), y los controles 1 y 2 (D y E, respectivamente). Las regiones de actividad mostradas en las figuras constituyen solamente la ilustración de la actividad cerebral identificada mediante el espacio estereotáxico MNI y el sistema Talairach Deamon Client, por lo que su observación debe acompañarse de los resultados mostrados en los cuadros correspondientes.

Durante la experiencia de ira se observa que el paciente sin tratamiento manifestó falta de actividad frontal en comparación con el mismo paciente bajo efecto del tratamiento, con el control agresión y con los dos controles. En todos los casos se observó actividad en la corteza occipital. A nivel límbico, el paciente manifestó actividad en la región parahipocampal y en las cortezas anterior y posterior del cíngulo (cuadro 3 y figura 4).

DISCUSIÓN

Las puntuaciones de los cuatros participantes, obtenidas en la escala WISC, oscilaron en los parámetros de normalidad, de manera similar a lo reportado en poblaciones adolescentes.³ Esto sugiere que el rendimiento cognitivo infantil asociado al TDA posiblemente crea confusión en la detección temprana del trastorno. La aplicación de la MINI KID con-

Cuadro 3. Regiones de activación y área de Brodmann aproximada, identificadas durante la experiencia de ira en todos los casos, obtenidas mediante el espacio estereotáxico MNI y el sistema Talairach Deamon Client.

Región	Lat.	Localización	Área de Brodmann	Paciente		Control	
				c/Trat.	s/Trat.	Agres.	1
Frontal	I	Circ. inferior	45				•
	D, I	Circ. media, inferior	47	•			
	I	Circ. superior	10				•
	I	Circ. media	9				•
	D	Circ. media	9			•	
Parietal	D	Circ. media	8			•	•
	I	Precuneus	7				•
Temporal	D	Precuneus	7	•			
	D	Circ. media	21				•
	I	Circ. superior	22	•			
	D	Circ. media	37				•
	I	Circ. superior	38				•
Occipital	I	Circ. media	39	•			
	D	Giro lingual, cuneos	18, 19	•	•	•	•
Límbica	I	Circ. superior	19	•		•	•
	I	Circ. parahipocampal	28	•	•		
	D	Cíngulo posterior	31	•	•		
	D	Cíngulo anterior	32			•	
	I	Cíngulo anterior	32	•	•	•	•
	I	Cíngulo anterior	33	•			
	D	Cíngulo anterior	33	•			
	D	Cíngulo anterior	24	•	•		
I	Cíngulo anterior	24	•				

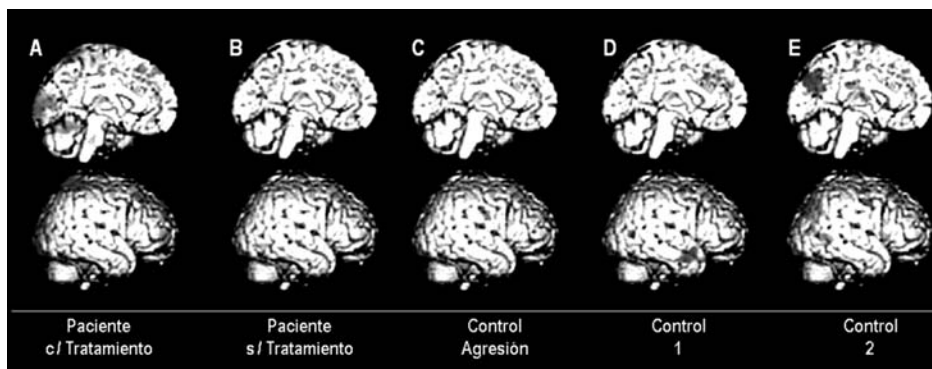


Figura 4. Ilustración de las regiones de activación identificadas durante la experiencia de ira en cortes sagitales mediales y superficie cortical derecha. Cortes sagitales mediales representados en la línea superior y superficie cortical derecha en la línea inferior. Las regiones de actividad mostradas en las figuras constituyen solamente la ilustración de la actividad cerebral identificada mediante el espacio estereotáxico MNI y el sistema Talairach Deamon Client, por lo que su observación debe acompañarse de los resultados mostrados en los cuadros correspondientes.

firmó en el paciente la presencia de trastornos que presenten comorbilidad con el TDAH.²⁸⁻³⁰ Aunque la escala WISC y las entrevistas psiquiátricas constituyen una herramienta viable para la homogenización y selección de muestras,³⁹ mantienen abierta la cuestión respecto a por qué tanto los casos diagnosticados con TDA como los infantes control manifiestan un similar rendimiento en las escalas.

En cuanto a los resultados funcionales durante la ejecución de la Tarea *Stroop* por Conteo, resalta la presencia de actividad frontal en la ejecución del paciente bajo efecto del tratamiento (paciente c/tratamiento), pero no durante la suspensión del mismo (paciente s/tratamiento), lo cual contribuye a esclarecer las regiones, vías neuronales o la neuroquímica de acción del tratamiento farmacológico aplicado; por ejemplo, a nivel de la vía fronto-estriatal. La actividad frontal presentada por el paciente c/tratamiento fue similar a la manifestada por el participante diagnosticado con TDA inatento pero no hiperactivo (control-agresión) (cuadro 2). Esto lleva a plantear una división de tipos de TDA que considere la función de las redes neuronales que incluyen las regiones anatómicas anómalas reportadas.^{4,5}

Es notorio que la activación del cerebelo durante la ejecución de la Tarea *Stroop* por Conteo sólo se manifestó en los casos diagnosticados con TDA y con TDAH bajo efecto del tratamiento. La participación del cerebelo en procesos cognitivos complejos es un área poco abordada en las neurociencias cognitivas en general, y en el estudio del TDAH en particular. Sin embargo, se ha sugerido que la actividad del cerebelo incide en la solución de tareas de atención selectiva, por tanto, las funciones cerebelosas podrían desempeñar un papel imprescindible en procesos cognitivos de ejecución, a partir de las proyecciones de sus vías aferentes, las cuales influyen en el sistema de toma de decisiones de comportamientos motores.^{40,41}

Si bien los resultados funcionales y los antecedentes clínicos del paciente muestran alteraciones asociadas al

TDAH, no se manifiestan las anomalías estructurales reportadas.⁸⁻¹² Lo anterior implica una alta variabilidad en las manifestaciones funcionales del TDAH, que puede notarse en los resultados mostrados en los cuadros 2 y 3.¹² Tal variabilidad puede relacionarse con los diversos factores que integran la etiología del TDA, que abarcan desde factores genéticos hasta relaciones familiares.⁴²

De forma análoga a los casos de adultos y en comparación con los sujetos control carentes de diagnóstico de TDA o TDAH, se identificó falta de actividad en la corteza anterior del cíngulo durante la ejecución de la Tarea *Stroop* por Conteo en el caso del paciente con TDA (control agresión) y el paciente con TDAH sin efecto del tratamiento.¹⁹ Sin embargo, la actividad de esta región sí fue observada en el paciente c/tratamiento, así como la presencia en regiones parietales y temporales, cuya asimetría funcional ha sido reportada en investigaciones sobre TDA.^{7,43} Debido a lo anterior se podría suponer que el tratamiento aplicado actúa a nivel de proyecciones neuronales que implican la atención ejecutiva, pero su efecto no aborda los sistemas integrales de ejecución, alerta y orientación que implican el proceso de atención.²⁴

Los sistemas de alerta y ejecución de la atención pueden constituir un eje para el análisis del TDA y el proceso emocional, ya que ambos constituyen dos procesos básicos requeridos para la expresión de emociones.⁴⁴ En este sentido, durante la experiencia de ira y en comparación con los demás casos, el paciente con tratamiento manifestó actividad en la región parahipocampal, que mantiene proyecciones recíprocas con la corteza del cíngulo y se relaciona al procesamiento de la memoria aversiva y análisis de contexto, así como en las cortezas anterior y posterior del cíngulo, cuya actividad se ha vinculado con la toma de decisiones complejas, la atención, la regulación del comportamiento emocional y el desencadenamiento de respuestas autónomas.⁴⁵⁻⁴⁷ Lo anterior sugiere que es posible que la impulsividad agre-

siva manifestada por el paciente no se relacione de manera directa con la inatención, o bien, que el tratamiento aplicado podría propiciar un estado de mejor disposición para el aprendizaje de control de impulsos, pero no actúa de forma directa en la experiencia emocional del paciente. De esta manera, se otorgan parámetros para ajustar un tratamiento de tipo cognitivo-conductual con mayor precisión.

Limitaciones y prospectos.

Los resultados discutidos en este trabajo coinciden con hallazgos reportados y otorgan herramientas para el diagnóstico y tratamiento del TDAH y su relación con trastornos emocionales. En particular, su diseño puede contribuir al análisis y observación del efecto de algunos tratamientos, tanto farmacológicos como conductuales, aplicados en la clínica del TDA. Proporciona pautas para comprender la participación de regiones cerebrales multipotenciales y las redes neuronales que involucran diferentes procesos cognitivos, como la emoción, la atención y la memoria.⁴⁸

Sin embargo, la interpretación está sujeta a limitaciones provenientes de la técnica y de los diseños utilizados:

1. El número de participantes no es suficiente para realizar un promedio de activación cerebral que otorgue mapeos generales de los procesos estudiados.
2. Si bien la técnica de RMf otorga una alta resolución espacial de regiones corticales y subcorticales cerebrales, la temporalidad de la adquisición de las imágenes es menor que con otras técnicas dinámicas.
3. El estado de mínimo movimiento necesario para la adquisición de imágenes funcionales dificulta la aplicación de paradigmas de indicación verbal, cuya actividad es relevante en el proceso de la atención ejecutiva y expresión emocional.

Tomando en cuenta las limitantes anteriores, es posible brindar las siguientes propuestas para la sistematización del estudio del TDA y su aplicación clínica:

1. Es necesaria la integración consensual de una serie de baterías de evaluación neuropsicológica conformada por escalas provenientes de diferentes corrientes teóricas, que en conjunto contribuyan a diferenciar las cualidades cognitivas asociadas al TDA.
2. La selección de una muestra para el estudio del TDA debe incluir diversas variables asociadas a su etiología; por ejemplo, patrones de relación familiar, niveles socioeconómico y escolar, y tipo de alimentación.
3. A partir de criterios neuropsicológicos y socioculturales precisos, es posible la selección de muestras para la estandarización de paradigmas experimentales, que otorguen mapas cerebrales de comparación fija para poblaciones diagnosticadas.
4. Los paradigmas experimentales pueden ser diseñados para su ejecución análoga en diferentes técnicas de

neuroimagen, tales como la RMf y los PEEc. De esta forma, un mismo paradigma permite complementar los resultados funcionales y conductuales provenientes de varias técnicas.

5. Los resultados provenientes de la RMf no deben ser entendidos de manera frenológica ni determinista, sino como indicadores de regiones cerebrales que forman parte de redes neuronales dinámicas.
6. La consideración de regiones cerebrales cuya función se ha resaltado en procesos diferentes a la atención (por ejemplo, el cerebelo) pueden considerarse para el análisis futuro de la patología del trastorno.

AGRADECIMIENTOS

Se reconoce la participación del equipo de trabajo de la Unidad de Resonancia del Hospital Ángeles-Metropolitano, en particular el apoyo técnico otorgado por el TR Tulio César Haro y el MC Rafael Favila por su colaboración en la aplicación técnica del protocolo. También se expresa nuestro agradecimiento a los padres y niños que amablemente accedieron a participar en este estudio.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) 4. Washington: 1995.
2. OMS. Clasificación de los trastornos mentales del comportamiento: con glosario y criterios diagnósticos de investigación: CIE-10. Madrid: Médica Panamericana; 2000.
3. Galindo G, De la Peña F, De la Rosa N, Robles E, et al. Análisis neuropsicológico de las características cognoscitivas de un grupo de adolescentes con trastorno por déficit de atención. *Salud Mental* 2001;24:50-57.
4. Gansler DA, Fucetola R, Kregel M, Stetson S, et al. Are there cognitive subtypes in adult attention deficit/hyperactivity disorder? *J Nerv Ment Dis* 1998;186:776-781.
5. Pérez-Alvarez F, Tinoneda C. El hiperactivo a la luz del PASS. *Revista Neurología* 1999;28:472-475.
6. López V, López-Calderon J, Ortega R, Kreither J et al. Attention-deficit hyperactivity disorder involves differential cortical processing in a visual spatial attention paradigm. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2540-2548.
7. Ricardo-Garcell J. Aportes del electroencefalograma convencional y el análisis de frecuencias para el estudio del trastorno por déficit de atención. Segunda parte. *Salud Mental* 2004;27:7-14.
8. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998;50:1087-1093.
9. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama* 2002;288:1740-1748.
10. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:647-655.
11. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:540-549.
12. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, et al. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003;362:1699-1707.
13. Almeida L. Alteraciones anatómico-funcionales en el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad. *Salud Mental* 2005;28(3):1-12.

14. Mercadillo RE, Barrios FA. Neuroimagen de las emociones morales. En: Ojeda RI, Mercadillo RE (eds). De las neuronas a la cultura: Ensayos multidisciplinarios sobre ciencias cognitivas. México: CONACULTA; 2007.
15. Raichle ME. Cognitive neuroscience. Bold insights. *Nature* 2001;412:128-130.
16. Carter CS, Krenner P, Chaderjian M, Northcutt C, et al. Asymmetrical visual-spatial attentional performance in ADHD: evidence for a right hemispheric deficit. *Biol Psychiatry* 1995;37:789-797.
17. Awh E, Gehring WJ. The anterior cingulate cortex lends a hand in response selection. *Nat Neurosci* 1999;2:853-854.
18. Gruber SA, Rogowska J, Holcomb P, Soraci S, et al. Stroop performance in normal control subjects: an fMRI study. *Neuroimage* 2002;16:349-360.
19. Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999;45:1542-1552.
20. Bush G, Whalen PJ, Shin LM, Rauch SL. The counting Stroop: a cognitive interference task. *Nat Protoc* 2006;1:230-233.
21. Schneider S, Unnewehr S, In-Albon T, Margraf J. Attention bias in children of patients with panic disorder. *Psychopathology* 2008;41:179-186.
22. Smith AB, Taylor E, Brammer M, Toome B, et al. Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naive children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1044-1051.
23. Wohl M, Boni C, Asch M, Cortese S, et al. Lack of association of the dopamine transporter gene in a French ADHD sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(8):1509-10.
24. Posner MI, Sheese BE, Odludas Y, Tang Y. Analyzing and shaping human attentional networks. *Neural Netw* 2006;19:1422-1429.
25. Fichtenholtz HM, Dean HL, Dillon DG, Yamasaki H, et al. Emotion-attention network interactions during a visual oddball task. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004;20:67-80.
26. Taylor JG, Fragopanagos NF. The interaction of attention and emotion. *Neural Netw* 2005;18:353-369.
27. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215-1220.
28. Connor DF, Doerfler LA. ADHD With Comorbid Oppositional Defiant Disorder or Conduct Disorder: Discrete or Nondistinct Disruptive Behavior Disorders? *J Atten Disord* 2007.
29. Goodman G, Gerstadt C, Pfeffer CR, Stroh M, et al. ADHD and aggression as correlates of suicidal behavior in assaultive prepubertal psychiatric inpatients. *Suicide Life Threat Behav* 2008;38:46-59.
30. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:147-158.
31. Volavka J. The neurobiology of violence: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:307-314.
32. Richards TL, Deffenbacher JL, Rosen LA, Barkley RA, et al. Driving anger and driving behavior in adults with ADHD. *J Atten Disord* 2006;10:54-64.
33. Cabiya-Morales JJ, Padilla L, Sayers-Montalvo S, Pedrosa O, et al. Relationship between aggressive behavior, depressed mood, and other disruptive behavior in Puerto Rican children diagnosed with attention deficit and disruptive behaviors disorders. *P R Health Sci J* 2007;26:43-49.
34. Marshall VG, Longwell L, Goldstein MJ, Swanson JM. Family factors associated with aggressive symptomatology in boys with attention deficit hyperactivity disorder: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1990;31:629-636.
35. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 2000;3:1049-1056.
36. Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Pitman RK, et al. Anger in healthy men: a PET study using script-driven imagery. *Biol Psychiatry* 1999;46:466-472.
37. Kimbrell TA, George MS, Parekh PI, Ketter TA, et al. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biol Psychiatry* 1999;46:454-465.
38. Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, et al. The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging—validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapp* 1998;6:270-282.
39. Ricardo-Garcell J, Galindo y Villa G, Serra E, Reyes E, et al. Hallazgos clínicos relacionados con la selección de un grupo control para el estudio del trastorno por déficit de atención I. *Salud Mental* 2004;27:1-5.
40. Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997;275:1940-1943.
41. Barrios M, Guàrdia J. Relación del cerebelo con las funciones cognitivas: evidencias neuroanatómicas, clínicas y de neuroimagen. *Rev Neurol* 2001;33:582-591.
42. Romero TO, Lara-Muñoz C, Herrera S. Estudio familiar del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Salud Mental* 2002;25:41-46.
43. Ricardo-Garcell J. Aportes del electroencefalograma convencional y el análisis de frecuencias para el estudio del trastorno por déficit de atención. Primera parte. *Salud Mental* 2004;27:22-27.
44. Bennett MR, Hacker PM. Emotion and cortical-subcortical function: conceptual developments. *Prog Neurobiol* 2005;75:29-52.
45. Greene J, Haidt J. How (and where) does moral judgment work? *Trends Cogn Sci* 2002;6:517-523.
46. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002;16:331-348.
47. Rolls ET. *Emotion explained*. New York: Oxford University Press; 2005.
48. Friston KJ. Experimental design and statistical issues. En: Mazzotta JC, Toga AW, Frackowiak A (eds). *Brain mapping The disorders*. San Diego: Academic Press; 2000.

Artículo sin conflicto de intereses