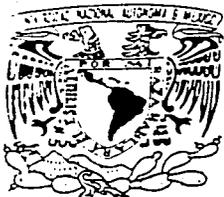


157

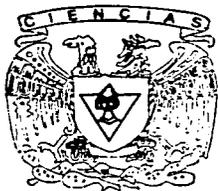


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

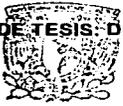
DEFICITS EN PRUEBAS NEUROPSICOLOGICAS DE LOBULO FRONTAL E HIPOPERFUSION CEREBRAL EN NIÑOS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
B I O L O G O
P R E S E N T A:
VANESSA CATHERINE MURRAY WALPOLE



FACULTAD DE CIENCIAS
UNAM

DIRECCION DE ESTUDIOS PROFESIONALES
DIRECCION DE TESIS: DR. JUAN FERNANDEZ RUIZ



FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION ESCOLAR

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

M. EN C. ELENA DE OTEYZA DE OTEYZA
Jefa de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito:

"Déficits en Pruebas Neuropsicológicas de Lóbulo Frontal e Hipoperfusión cerebral en Niños con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad"

realizado por Vanessa Catherine Murray Walpole

con número de cuenta 9753718-6 , quién cubrió los créditos de la carrera de Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis
Propietario

Dr. Juan Fernández Ruiz

Propietario

Dra. Silvia Leticia Verdugo Díaz

Propietario

Biól. Rita Virginia Arenas Rosas

Suplente

Biól. Julio Alejandro Prieto Sagredo

Suplente

Dr. Federico Bermúdez Rattoni

[Handwritten signatures and initials]
R. V. Arenas Rosas
J. A. Prieto Sagredo

Consejo Departamental de Biología U.N.A.M.
FACULTAD DE CIENCIAS



Dra. Patricia Ramos Morales

DEPARTAMENTO
DE BIOLOGÍA

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Neuropsicología del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), bajo la dirección del Dr. Juan Fernández Ruíz y con apoyo de los proyectos:

- DGAPA IN210300
- CONACyT 34817- M

Además durante el desarrollo de esta tesis se recibió la beca de CONACyT No.2584.

In loving memory:

Viky

Vic

Daniel

Elfas

AGRADECIMIENTOS

...sinceramente, esta es la parte más difícil de la tesis... hay tanto que agradecer y a quien agradecer que seguramente me va a faltar alguien, ...desde personas que te ayudaron en tu formación en todos los aspectos hasta poder realizar este trabajo... disculpas anticipadas... ¡Gracias!

A Alf gracias a ti chiquito pude lograr esto, gracias porque siempre estuviste ahí, en las "buenas y en las malas", salimos de muchas con tu infinita paciencia.... "*and I say to myself, what a wonderful world*"... aunque digan... "*I don't wanna grow up*"

A mi familia, por estar ahí, a mis F's equivalentes (o generación filial) a mis papás por darme ese terreno fértil para lograr metas y la libertad para tomar el camino. Mom, you were my inspiration to work with children and education, that is what you do, as well as other artistic interests! al igual que tú papá (Molkas) sería una falta de grosería no mencionar que Beethoven compuso la novena estando totalmente manco y ciego ¿no? ... y a la nueva adquisición familiar, ¡el Camilonchas! aunque todavía no puede platicar sobre cálculo diferencial e integral...mi otra hermana, Bessie, la Baby-lu, con quien compartí desde chamaca...and grandma...whoowhee! It's over! 1,2,3 O'Leary! Alicia y Cristina que te dan vida a la casa y a todos los seres vivos que han pasado por ahí o que andan por ahí (¡Filbo!).

A Juan, el omnipresente y paciente, "¡es un pan!" como dice George (quien le pone sabor a toda reunión). Tienes presentes las necesidades de cada quien... me diste enormes oportunidades como los congresos, la experiencia con los changuitos en el NIMH y escribir ese artículo a distancia, verdaderamente me marcó en muchísimos aspectos.

A Rosy porque también, "¡es un pan!" por toda esa ayuda y apoyo en esas tardes que podían ser interminables, por las pláticas y consejos, por esos chicharrones que no faltaban en los seminarios, por la "manota" que me diste siempre... cuando desapareció la laptop...¡y a conseguir los datos! Tu me contestaste cuando iba a salir a trabajar con los monitos pero no pude salir por la explosión del Popo... ¡que no se diga que no hubo emoción y adrenalina en el lab, corriendo a dejar los artículos o tener listos los posters o ir a buscar a Juan al acropuerto!

A Gaby otra vez por esa "manota" que me echaste en esas tardes cuando nos consolábamos con una "Maruchan" platicando del cine o de la fac. de ciencias y los números y las talachas... Tus porras y optimismo me ayudaron mucho al pelarme con las máquinas, inventos del hombre blanco "calma, calma mujer"...

A mis maestros Pedro, Irene, Margarita, Miguel Ángel, Judith, Tobianne, Chacha, Silvestre, Mitsuko, Javier... que con entusiasmo *formaron* y me apoyaron en varias etapas de mi vida. A la UNAM y Facultad de Ciencias por esas vivencias, esa sabiduría y formación, así como UCI y el NIMH...

A mis amigos Dianonino, Güero (Yamil), Carla, el Doctor y Doitora McQueen, Niza (y toda la banderola, ¡disculpen por no mencionara a todos!) Liz, Maya y mi prima Maricarmen (por albergarme ese 11 de septiembre cuando andaba por el "Capitolio") por todo lo que hemos vivido juntos en esas "ponencias", en esos "congresos". Algún día se escribirá el libro de las "bromelias"... ¡en hora buena y a buena hora! ¡Los quiero!

Un agradecimiento especial al "CMN-20 de Noviembre" y su personal por la gran ayuda para lograr este trabajo. A la Dra. Ochoa, el Matemático Galicia, el Dr. Gutiérrez, Olguita, Marilu, Magda, a los niños y niñas de este estudio así como a sus familiares. A todos los compañeros del laboratorio que son todos un amor y aunque no mencione a todos porque han entrado y salido, los tengo presentes.

Otro agradecimiento especial para Bernie y Mónica por los datos que fueron proporcionados para este estudio.

Sin la ayuda de todos no hubiera sido posible esto, otra vez, ¡gracias!

"You're not paying Attention," said the Hatter. "If you don't pay him, you know, he won't perform."

- after Lewis Carroll

Introducción.....	2
I.- Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)	
1.1 Antecedentes.....	4
1.2 Atención.....	6
1.3 Anatomía.....	9
1.3.1 Corteza Frontal.....	11
1.3.2 Corteza Prefrontal.....	13
1.4 Cuadro clínico del TDAH.....	15
1.4.1 Epidemiología.....	15
1.4.2 Etiología y patología.....	15
1.5 Evidencias neuroanatómicas, neurofisiológicas, neuropsicológicas en TDAH.....	18
1.6 Diagnóstico.....	22
1.6.1 Subtipos.....	25
1.7 Pronóstico, tratamiento y prevalencia.....	25
1.7.1 Mecanismos de acción de medicamentos y mejoras en conductas.....	27
II.- Pruebas neuropsicológicas sensibles a daño frontal.....	28
2.1 Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	29
2.2 Torre de Hanoi (TOH).....	31
III.- Imagenología funcional.....	31
3.1 Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT).....	31
IV.- Planteamiento del Problema.....	33
V.- Hipótesis.....	35
5.1 Hipótesis del estudio.....	35
5.2 Objetivos.....	36
VI.- Material y método.....	37
6.1 Sujetos.....	37
6.2 Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	39
6.3 Torre de Hanoi.....	41
6.4 SPECT.....	42
VII.- Resultados.....	44
7.1 WCST.....	44
7.2 Torre de Hanoi.....	48
7.3 SPECT.....	53
7.4 Correlación entre las pruebas neuropsicológicas y entre las pruebas neuropsicológicas y el SPECT.....	56
7.4.1. Pruebas neuropsicológicas.....	56
7.4.2. Pruebas neuropsicológicas con SPECT.....	57
VIII.- Discusión.....	58
IX.- Conclusiones.....	66
X.- Bibliografía.....	67

INTRODUCCIÓN

El trastorno por deficiencia de atención con hiperactividad (TDAH) es un desorden de salud caracterizado, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (denominado DSM-IV por sus siglas en inglés) como:

“...un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad –impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar...”

Debido a que es uno de los trastornos más comunes en la población de edad escolar con una prevalencia por lo menos del 3-5% (DSM IV; Pichot, 1995 “pp. 82-89”) actualmente se pretenden estudiar a fondo aspectos anatómicos y cognoscitivos implicados en este trastorno.

Hoy en día no existen pruebas diagnósticas definitivas para el TDAH como pueden ser las de tipo sanguíneo, electrofisiológico o de neuroimagen. Es por ello que el diagnóstico se basa en los criterios establecidos por el DSM-IV, así como por cuestionarios como el Conners para padres y maestros que evalúan el comportamiento de los niños en distintos ambientes (Gutiérrez y Gutiérrez-Cadena, 1999). Los profesionales que realizan el diagnóstico de TDAH en niños son los neurólogos o psiquiatras, quienes son responsables tanto del diagnóstico así como de recetar medicamentos en los casos que sea pertinente. Existen terapias alternativas como son las psicoterapias o terapias conductuales (Jones, 2000). Sin embargo, los padres de familia han optado por una atención médica formal como la psiquiátrica con el uso de medicamentos que en la mayoría de los casos han mejorado sus síntomas. Además se han utilizado métodos clínicos más elaborados para el estudio del trastorno como son la electroencefalografía (EEG) o la imagenología. Una parte de los niños con el síndrome de “déficit de atención” manifiestan algunos signos neurológicos y anomalías en estudios con EEG. Debido a estos hallazgos, el síndrome se denominó históricamente como síndrome de disfunción cerebral mínima. Sin embargo, actualmente se ha descartado este término puesto que muchos niños no muestran lesión cerebral. Aún se desconoce la causa del trastorno (Lewis, 1991). En muchos casos los psiquiatras se ven obligados a seguir una terapia que involucra el uso de un medicamento que resulte ser benéfico para el paciente. El medicamento de uso más común es el Ritalin (cuya sustancia activa es el metilfenidato) (Lou *et al.*, 1984; Lewis, 1991; Kaplan 1989; Feldman *et al.*, 1997; Paule *et al.*, 2000; Mehta *et al.*, 2000).

Varios autores han reportado anomalías anatómicas y fisiológicas en cerebros de niños con TDAH (Cameron *et al.*, 1995; Amen y Carmichael, 1997; Castellanos, 1997; Filipek *et al.*, 1997). Además se han reportado deficiencias en pruebas neuropsicológicas. Estas pruebas son sensibles a la disfunción de ciertas partes del cerebro que se cree que están involucradas en aspectos

la disfunción de ciertas partes del cerebro que se cree que están involucradas en aspectos cognoscitivos de este trastorno.

En esta tesis se presentan resultados tanto de pruebas neuropsicológicas como de imágenes de perfusión sanguínea. El objetivo primordial de esta tesis es correlacionar datos de ambas pruebas para poder profundizar el conocimiento de deficiencias cognoscitivas y metabólicas ligadas a este trastorno. Al entender más del trastorno se podrá definir y diagnosticar mejor.

1.- TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

1.1 ANTECEDENTES

A lo largo del siglo XX el concepto y nombre de lo que hoy conocemos como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) ha estado sujeto a cambios. A continuación se presentará una reseña de su evolución histórica.

Desde comienzos del siglo XX, Thomas Still comenzó a describir niños afectados con lo que hoy conocemos como TDAH. Los describe como niños hiperactivos con problemas en aprendizaje y conducta que no pueden concentrarse en tareas que deben desempeñar. Hohman reporta en 1922 que debido a una pandemia de influenza, se desató una epidemia de encefalitis letárgica vírica en Estados Unidos. Los niños afectados en esta epidemia que lograron sobrevivir presentaron conductas similares a la de los niños que encontró Still. Sin embargo, en ese entonces no se contaba con ningún tipo de medicamento hasta que en el año de 1937 el pediatra Bradley de manera fortuita encontró un medicamento con el cual podían ser tratados. Utilizó la α -metilbencetaminoma para controlar los problemas conductuales producidos por la hiperactividad y problemas de atención observados en estos niños. Motivados por este descubrimiento, los científicos comenzaron a indagar en la causa biológica del trastorno. Es por ello que en los años treinta y en los cincuenta, se enfatizó la relación de estos síntomas con traumas cerebrales, infecciones, y presencia de toxinas en el sistema nervioso. En 1947 Strauss y colaboradores enfatizaron que la causa del TDAH era de origen orgánico y no sólo por problemas emocionales por lo que lo caracterizaron como "síndrome mínimo de daño cerebral". Clements y Peters en 1960 retomaron este concepto y lo renombraron como disfunción cerebral mínima. Se le denominó de esta manera puesto que no se podía observar físicamente el daño cerebral.

Los aspectos que se tomaban en cuenta para llevar a cabo el diagnóstico también cambiaron a lo largo del tiempo. En los cincuenta la hiperactividad se consideró como un aspecto central en el diagnóstico. Ésta se correlacionó con estructuras de la corteza cerebral así como con el tálamo y ganglios basales puesto que regulan la actividad motora. En los sesenta se decidió subdividir al trastorno en trastorno con o sin hiperactividad, división que se describe en el DSM-III. En ese entonces se utilizó el término de "reacción hiperkinética de la niñez" el cual consideraba como parte de su disfunción factores ambientales y neurológicos sin considerar la patología orgánica. Los estimulantes que se utilizaron en los años treinta que ayudaban al tratamiento del trastorno, se

volvieron a utilizar en los sesenta. Posteriormente se utilizó también el tratamiento multimodal donde no sólo se utilizaban medicamentos sino que se llevaban a cabo diferentes tipos de terapias psicológicas. En los setenta pensaron que el déficit de atención sostenido era el punto principal en la caracterización del trastorno. Por ello se le renombró como el desorden de déficit de atención al que se le añadieron otras características (Lewis, 1991).

Bender en 1975 postuló que la causa del trastorno se debía al retraso maduracional pero esto no se pudo demostrar en estudios de seguimiento (Gutiérrez y Gutiérrez-Cadena, 1999). Sin embargo varias teorías actualmente hablan del retraso en la mielinización como posible causante del trastorno (Caraballo *et al.*, 1998; Rubia *et al.*, 2000). En 1973 tanto Pontius como Maltes fueron de los primeros en notar la analogía fundamental entre la disfunción del lóbulo frontal y las disfunciones cerebrales mínimas (Lazar *et al.*, 1998). En los ochenta y noventa se cuestionó si la inatención era fundamental en el diagnóstico del trastorno. En la actualidad, varios autores (Anan, *et al.*, 1998; Caraballo *et al.*, 1998; Houghton *et al.*, 1999) proponen que en este trastorno es fundamental estudiar el procesamiento de información aferente, la generación de respuestas, y la inhibición adecuada de estímulos irrelevantes.

Hoy en día se sigue investigando acerca de una etiología orgánica con ayuda de técnicas como Imagenología por Resonancia Magnética (MRI), Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o Tomografía Computarizada por Emisión de un Positrón Único (SPECT). Éstas no sólo han permitido la identificación anatómica sino también las mediciones del flujo sanguíneo cerebral en determinadas regiones. Además, se están estudiando las relaciones de estos hallazgos con los síntomas del trastorno (Gustafsson, 2000).

Algunas de las controversias alrededor de éste síndrome a lo largo del tiempo se pueden detectar en la evolución de los conceptos y términos del TDAH durante los últimos 30 años. En el DSM II se consideraba como la reacción hiperquinética de la niñez o de la adolescencia mientras que el DSM III lo consideró como el grado de desarrollo inapropiado de inatención, impulsividad e hiperactividad (Lazar *et al.*, 1998). Actualmente el DSM-IV lo define como se mencionó anteriormente, como "...un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar..." Estas diferencias de conceptos a lo largo del tiempo se reflejan en los intentos por definir las etiologías y síntomas del trastorno. Es por ello que el DSM-IV se convierte en el método más utilizado para establecer el diagnóstico del TDAH. Por otra parte, la atención y la hiperactividad son conceptos que serán analizados enseguida.

1.2 ATENCIÓN

A continuación se presentará una breve reseña histórica del estudio de la atención desde 1890 hasta nuestros días:

El psicólogo norteamericano William James en 1890 describe la atención como:

"... es el tomar posesión de la mente de forma clara y vívida de uno de lo que parecerían ser varios posibles objetos de "hilos" de pensamiento simultáneos... Implica retraerse de algunas cosas para tratar con otras de manera efectiva, es una condición que tiene un opuesto real en un estado de confusión... el cual... se llama distracción." (James, 1890).

James fue de los primeros en distinguir entre atención sensorial la cual se genera a partir de estímulos externos y atención voluntaria la cual es dirigida al medio externo o a representaciones mentales internas. Sin embargo los mecanismos internos y la anatomía involucrada con la atención selectiva se estudiaron posteriormente puesto que la psicología conductual dominó el campo de estudio hasta la segunda mitad del siglo XX. En 1949 Moruzzi y Magoun le atribuyeron a la formación reticular del tallo cerebral las funciones del mantenimiento del estado de alerta (Gazzaniga, 2000).

A lo largo de los años se ha intentado estudiar el fenómeno de la atención de varias maneras, ya sea por pruebas neuropsicológicas, fisiológicas (como registros eléctricos y magnéticos) o estudiando imágenes del cerebro. Los conocimientos en fisiología han podido avanzar gracias al estudio de daños neurológicos, enfermedades y a la psicofisiología. Éstos han ayudado a determinar eventos neuronales en los sistemas de atención. Al estudiar la atención, lo que se pretende hacer es entender cómo ésta influye y permite que se lleven a cabo tareas en la detección, percepción y codificación de estímulos. También se estudia el papel que juega la atención en la generación de acciones basadas en la información obtenida de los estímulos (Gazzaniga *et al.*, 1998). Puesto que la atención es un fenómeno muy complejo, aún no se tiene una definición unificada (Nelson, Luciano, 2001).

Con el tiempo se crearon modelos teóricos y se realizaron estudios anatómicos y neuropsicológicos como es el caso de Donald Broadbent que en 1958 propone un modelo para explicar los aspectos voluntarios y selectivos de la atención. Sugiere que el sistema de atención tiene un filtro que limita la cantidad de información que puede pasar a niveles sensoriales y perceptuales más altos para ser procesada. Posteriormente Yingling y Skinner en 1977 así como Moran y Desimone en 1985 realizaron estudios auditivos de atención selectiva aunados a estudios anatómicos. Para 1978, Posner realizó estudios de procesos controlados y automáticos.

Posteriormente, con el estudio de la anatomía del estado de alerta, se realizaron estudios que involucran a los sistemas de neurotransmisión de dopamina y de norepinefrina (Gazzaniga, 2000).

Evidentemente la atención puede estudiarse desde varios puntos de vista. Si el enfoque que se le da al estudio es de tipo descriptivo, éste se puede llevar a cabo de formas distintas. Se puede caracterizar como el acto de enfocarse a tareas que demanden habilidades cognitivas que requieren un gran esfuerzo intelectual (por ejemplo, realizar la tarea); como el acto de no distraerse por estímulos llamativos (como un ruido de fondo); o como el acto de no atender a estímulos inapropiados (como pensamientos que se inmiscuyan con tareas que se están realizando).

Desde el punto de vista cognoscitivo, se han creado distintos conceptos de atención que se presentan a continuación. Kahneman en 1973 clasifica a la atención como una acumulación de recursos que permite enfatizar estímulos relevantes (Gazzaniga, 2000). Autores como Treisman en 1988 sugiere que la atención es un tipo de foco que resalta ciertos aspectos del mundo que experimentamos (Gazzaniga *et al.*, 1998). Por su lado, Lewis (1991) define la atención como el acto o facultad de selección mental por el cual un objeto o idea significativa se ubica, examina y se le responde a ese estímulo. Posner y Dehaene en 1994 la definen como la habilidad de promover el procesamiento de estímulos relevantes. Baddley en 1996 considera que la atención toma parte del control ejecutivo en distintas partes del cerebro (Gazzaniga, 2000). Kolb y Whishaw (1996) definen el proceso de atención como el pegamento que integra características en un objeto. Al unir las características, el objeto queda en la memoria como una unidad.

En 1993, Ian Allport comenta sobre la atención sintetizando elementos tanto de la neurobiología como de la psicología:

“...las funciones atencivas son de muchos tipos diferentes donde hay un rango amplio de diferentes razones computacionales. No hay una simple teoría de atención, así como no hay una teoría de pensamiento. Un reto más humilde pero más ambicioso llevaría 25 años para caracterizar en términos neurobiológicos cuanto sea posible de esta gran diversidad de funciones atencivas.” (Gazzaniga *et al.*, 1998).

Funciones Ejecutivas

Existen tres tipos de atención denominados atención selectiva, ejecutiva y sostenida. En este trabajo se enfatizará el tipo de atención ejecutiva conocida también como “sistema ejecutivo de la atención.” Esta se define como los procesos cognoscitivos por medio de los cuales el desempeño de cualquier tarea se optimiza en situaciones que requieren de la operación de un número de procesos

(Baddeley, 1986). En otras palabras, es el control sobre procesos cognoscitivos en general donde se maneja e integra el conocimiento, pensamientos y acciones. Berger y Posner apuntan que la atención ejecutiva se mide sobre la base de tres funciones principales que incluyen planeación, acciones propositivas y desempeño efectivo (Klorman *et al.*, 1999).

Para estudiar la planeación, se debe de tener en cuenta que para alcanzar una meta se debe de implementar una estrategia y se deben preparar respuestas dirigidas a ese fin. Para llevar esto a cabo, se deben de monitorear las acciones para conseguir la meta y verificar esas respuestas con relación a las submetas y a la meta final. Todo se debe de integrar a un monitor central o sistema ejecutivo central. Al realizar la tarea, los planes refuerzan la flexibilidad de las decisiones tomadas (Klorman *et al.*, 1999).

Para llevar a cabo actividades cognoscitivas como crear conceptos o realizar tareas de planificación, se ha comprobado que se requiere de la habilidad de estar comparando información actual con información almacenada en la memoria. El concepto de esta habilidad se denominó memoria de trabajo, término que acuñó Alan Baddeley en 1974. Él argumenta que se requiere de este tipo de memoria en la vida diaria para poder integrar percepciones de momento a momento, practicarlas y combinarlas con el acceso simultáneo de experiencias, acciones o conocimientos anteriores. Esta aseveración se puede apoyar en argumentos posteriores como el de Desimone que en 1998 declara que los circuitos neurales que median la memoria de trabajo y la atención se solapan (Nelson y Luciana, 2001).

La memoria de trabajo es modulada en parte por la corteza prefrontal y tiene tres componentes:

- memoria verbal: se refiere a datos almacenados obtenidos por estímulos verbales.
- memoria visual: se refiere a información almacenada percibidos de manera visual.
- ejecutivo central: coordina el flujo de atención de un componente de memoria de trabajo a otro componente. Este componente modula la capacidad de realizar las pruebas que son denominadas ejecutivas (Kandel *et al.*, 2000).

El lóbulo frontal ha sido propuesto como componente anatómico del correcto desempeño de las funciones ejecutivas (Goel, Graffman, 1995; Aman *et al.*, 1998; Bustini *et al.*, 1999). Por lo anterior, mucha de las investigaciones al respecto se han llevado a cabo en pacientes con lesiones en el lóbulo frontal. En muchos casos, varias de las tareas que realizan rutinariamente se ven afectadas. Estas actividades incluyen solución de problemas y toma de decisiones, codificar estímulos en su contexto, memoria de trabajo, conductas estratégicas dirigidas hacia una meta, pensamiento abstracto, flexibilidad cognitiva, inhibición de conductas inapropiadas, capacidad de juicio, adaptación a nuevas circunstancias y autorregulación en la conducta. Con el tiempo, los

procesos cognoscitivos deficientes en pacientes con lesiones del lóbulo frontal se comenzaron a denominar procesos "ejecutivos". Sin embargo, aumentaron los pacientes con lesiones subcorticales que presentaban deficiencias similares a las de los pacientes con lesiones del lóbulo frontal. Al realizar estudios neuroanatómicos, se hallaron las complicadas conexiones entre el lóbulo frontal y las demás regiones cerebrales que toman parte en la realización de funciones ejecutivas. Esto llevó a construir teorías sobre las funciones ejecutivas basadas en redes neuronales que incluyen la corteza prefrontal, lóbulos parietales, ganglios basales, tálamo y cerebelo (Kandel *et al.*, 2000).

Varios autores (Barkley, 1997; Casey *et al.*, 1997; Kempton *et al.*, 1999) han reportado en niños con TDAH deficiencias de planeación, acciones propositivas y desempeño efectivo así como organización de respuesta, memoria de trabajo y pruebas de memoria donde se utilizan técnicas mnemónicas.

1.3 ANATOMÍA

Las estructura anatómica involucrada en el TDAH es fundamentalmente el lóbulo frontal (sobre todo la corteza prefrontal). Sin embargo, para el propósito de este trabajo es relevante mencionar diversas estructuras del sistema nervioso central que se mencionarán a continuación.

La corteza cerebral en humanos se encuentra dividida anatómicamente en cuatro diferentes lóbulos que reciben el nombre de los huesos del cráneo bajo los cuales subyacen. Las funciones en las que se ha observado que está involucrado el lóbulo frontal (ubicado en la zona de la frente) se encuentran, entre otras, la planeación de acciones futuras y el control de movimientos. Por su parte, el lóbulo parietal está involucrado en tareas de sensación somática y formación de imágenes corporales que se relacionan con el espacio extrapersonal entre otras funciones. El lóbulo temporal media entre otras, una serie de funciones sensoriales (auditivas y visuales), además participa en la memoria y en las emociones. Por último, el lóbulo occipital está involucrado en el procesamiento de la vista entre otras tareas. En el lóbulo frontal se encuentra el área prefrontal, área que se cree que se encuentre involucrada en este trastorno.

El Sistema Nervioso Central (SNC) tiene sistemas funcionales discretos para diferentes modalidades sensoriales y motoras. Cada sistema involucra regiones cerebrales que procesan diferente información. Los componentes de estos sistemas se denominan relevos debido a su organización serial. La información al pasar puede ser amplificada o atenuada dependiendo por ejemplo de la atención que se ejerce. En cada estado una neurona normalmente recibe información de miles de otras por lo que se llevan a cabo distintos procesos.

Al tener la corteza cerebral regiones funcionales distintas, existen áreas dedicadas a una modalidad sensorial o motora que tiene diferentes papeles en el procesamiento de la información. Estas son las áreas primarias, secundarias o terciarias así denominadas por su cercanía anatómica entre el sensor periférico y las rutas sensoriales y motoras. Las áreas sensoriales primarias son aquellas donde se lleva a cabo la parte inicial del procesamiento cortical de información sensorial y la corteza motora es el sitio final de la corteza en procesar comandos motores (Kandel *et al.*, 2000).

Algunas de las estructuras que se han estudiado en casos de niños con TDAH son los componentes principales de los ganglios basales (núcleo caudado, putamen y el globo pálido) (Paule *et al.*, 2000). Aunque los ganglios basales reciben información de toda la corteza, mandan parte de su información al lóbulo frontal a través del tálamo. Otra estructura estudiada en niños con TDAH es la amígdala. Esta es una estructura que se proyecta a la neocorteza, a los ganglios basales, al hipocampo y a estructuras subcorticales que incluyen al hipotálamo. La amígdala está involucrada en el análisis del contenido emocional de la información sensorial y coordina las acciones del cerebro para dar una respuesta a los estímulos presentados (Paule *et al.*, 2000).

Una estructura que se encuentra relacionada con aspectos de atención es la corteza del cíngulo (Kandel, 2000). Sin embargo no ha sido muy estudiada en sujetos con TDAH. Posner en 1984 junto con Petersen en 1990 han propuesto que la corteza del cíngulo proporciona la motivación necesaria para dar a una orientación dirigida. Se ha estudiado por medio de imagenología el papel que juega la corteza del cíngulo en pruebas neuropsicológicas como el Stroop. Con esta prueba se ha demostrado que cuando se mencionan características de un estímulo cuya información es opuesta (por ejemplo, se pide que el sujeto diga de qué color es una palabra escrita cuyas letras son rojas y que dice azul), se activa la corteza del cíngulo. También se ha observado activación del cíngulo en tareas como aprender una secuencia o generarle un uso a una palabra (Gazzaniga *et al.*, 2000).

Los estados de atención se pueden atribuir en parte a ciertas regiones cerebrales como al tallo cerebral en donde se ubican sistemas moduladores que contienen neurotransmisores como noradrenalina y serotonina. Otras estructuras que participan en tal tarea son el núcleo basal de Meynert que se encuentra debajo de los ganglios basales. Las neuronas colinérgicas en el núcleo basal mandan conexiones a toda la neocorteza y ayudan a que se presente la atención ya sea cognoscitiva o perceptiva. Por otro lado, en 1985 Margulies propuso que el hipocampo regula la atención selectiva, mediada por la norepinefrina, serotonina y estructuras corticoestriadas. Si el estímulo es relevante, se lleva a cabo una transmisión de información hacia el septo medio y el núcleo accumbens (el cual modula el paso de la información) (Kandel *et al.*, 2000).

1.3.1 CORTEZA FRONTAL

El lóbulo frontal se ubica en la zona rostral a partir del surco central y forma el 20% de la neocorteza. Contiene áreas de asociación que proyectan a su contraparte motora la cual se encuentra en la corteza primaria del lóbulo frontal. Las áreas motoras superiores transforman la información sensorial en movimientos planeados que son transmitidos a la corteza premotora y primaria para llevarse a cabo. En el lóbulo frontal se encuentra una de las áreas de asociación multimodal más importantes denominada corteza prefrontal. Ésta se encuentra en una posición rostral al giro poscentral (Gazzaniga *et al.*, 1998).

El lóbulo frontal en el cerebro humano no es una entidad homogénea sino que es el resultado de un aglomerado de estructuras cuyas citoarquitecturas, ontogénesis y mielinogénesis son distintas. Este lóbulo recibe aferentes sensoriales, límbicos y paralímbicos (sobretudo de parte de la corteza del cíngulo). Las conexiones telencefálicas y de la corteza límbica permiten que la corteza frontal seleccione, organice y monitoree estímulos para crear programas motores o conductuales apropiados para una situación dada (Graffman *et al.*, 1995).

Las subdivisiones del lóbulo frontal según Passingham (1993) se muestran en la figura 1.

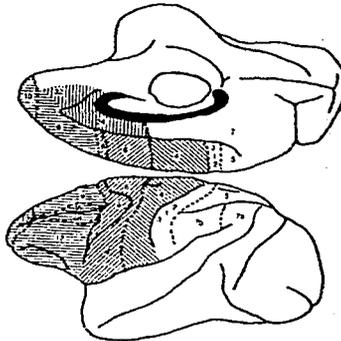


Figura 1. En esta figura se representa las cuatro divisiones funcionales del lóbulo frontal: corteza motora (área de Brodman 4), corteza premotora (6 y 8), corteza prefrontal (9, 46, 12, 11, 13) y corteza del cíngulo (24 y 32). En esta figura no se representan las áreas 11 y 13. La ilustración superior representa el lado derecho y la inferior el lado izquierdo.

Fuente: Passingham 1993.

Funciones del Lóbulo Frontal

Un nuevo enfoque para estudiar la función del lóbulo frontal es suponer que no hay un sólo proceso frontal básico por lo que se sugiere profundizar en su estudio mediante aproximaciones anatómicas (lesiones ubicadas en zonas específicas), neuropsicológicas (pruebas conductuales) y fisiológicas (con potenciales evocados).

Con todos los hallazgos anatómicos relacionados a la atención, se ha propuesto que la atención funciona como un sistema con diferentes componentes relacionados con diferentes bases anatómicas o fisiológicas (Grafman *et al.*, 1995). La atención es una de las funciones atribuidas al lóbulo frontal como sostienen Kolb y Whishaw (1996) sobretodo a la atención selectiva. Por otro lado, para explicar como se lleva a cabo el procesamiento cognoscitivo, Norman y Shallice (1988) crearon un modelo denominado Sistema Supervisor de Atención (SAS). Uno de los componentes que forma parte del modelo es regulado por los lóbulos frontales, específicamente la corteza prefrontal. Si se daña un componente del SAS, se cree, que el paciente actuaría como pacientes de lóbulo frontal que no controlan sus acciones dirigidos a una meta sino que sólo responden impulsivamente a los estímulos (Grafman *et al.*, 1995).

Para ilustrar el caso de los pacientes con lesiones de lóbulo frontal, se cuenta con la anécdota de un caso muy famoso, el de Phineas Gage reportado por Hariow (Kandel *et al.*, 2000). Gage trabajaba como capataz del área de explosivos en la construcción de las vías ferroviarias. Al estar trabajando sufrió un accidente, una explosión causó que una barreta de 1 metro de largo y 3 cm. de ancho penetrara su cerebro. Milagrosamente sobrevivió pero tuvo cambios radicales en su forma de ser. Antes del accidente, tenía una inteligencia normal con una personalidad enérgica y persistente. Después del accidente actuaba de manera impulsiva, impaciente, obstinada, caprichosa y vacilante. Muchos planes de operación de los cuales se hacía cargo los abandonaba por otros menos importantes. El daño fue en la zona frontal izquierda de la zona medio orbital a la región precentral. Otros accidentes similares que han sido documentados han ayudado a clasificar las funciones de las áreas afectadas (Kolb y Whishaw, 1996).

Las lesiones del lóbulo frontal no sólo pueden dar la pérdida de la memoria. Se ha demostrado que también presentan deficiencias en pruebas que requieren de la organización de estímulos externos, integración de estrategias conductuales y de ejecución. De hecho pacientes con lesiones frontales muestran deficiencias en la "memoria de fuente" (memoria del contexto para recordar los detalles de ciertos elementos) (Nelson y Luciana, 2001). Además, en términos conductuales, la zona orbitofrontal está involucrada en la conducta impulsiva y agresiva (uno más de los síntomas que sufren sujetos con TDAH) (Kandel *et al.*, 2000).

Utilizando técnicas de estudios neuropsicológicos, varios autores postulan que dos componentes importantes controlados por el lóbulo frontal son la memoria de trabajo y la atención (Kandel *et al.*, 2000; Nelson y Luciana, 2001). Además, se ha demostrado por medio de la PET que en pruebas de atención que requieran una fuerza demandante, el flujo sanguíneo era más prominente en el lóbulo frontal (Kandel *et al.* 2000). Por su lado, Casey *et al.* (1997) estudiaron estructuras frontoestriatales dañadas por medio de MRI que incluyen los ganglios basales. Estos daños fueron correlacionados a deficiencias de inhibición que se midieron con la aplicación de pruebas neuropsicológicas. Parkin *et al.* (1994) demostraron deficiencias en la memoria ejecutiva con pacientes con lesiones circunscritas en lóbulos frontales y ganglios basales. Gracias a estos hallazgos se puede demostrar con varias técnicas cómo se involucra la corteza frontal en el funcionamiento cognoscitivo en humanos.

Los síntomas de disfunción frontal incluyen, según Gazzaniga *et al.* (1998) y Nelson y Luciana (2001) el repetir una estrategia al responder, es decir, a perseverar en pruebas neuropsicológicas como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST). La deficiencia cognitiva al realizar estos errores de perseverancia se pudo corroborar en estudios hechos con primates con lesiones en corteza prefrontal en distintas pruebas cognitivas y en estudios de imagenología en humanos llevando a cabo tareas neuropsicológicas. Además el WCST es una prueba de atención donde se requiere cambiar posibilidades de solución. Su compuesto principal es la inhibición, cuya base anatómica de funcionamiento son los lóbulos frontales (dorsolateral y medio) (Kandel *et al.*, 2000).

1.3.2 CORTEZA PREFRONTAL

La corteza prefrontal se ubica en la parte rostral a las áreas corticales motoras y premotoras. Esto forma parte del resto de la corteza frontal que incluye las áreas 9-12 (ver Fig. 1.). Recibe las fibras del núcleo dorsomedial del tálamo y fibras de asociación de todos los lóbulos del cerebelo (Panksy *et al.*, 1988). En los primates se subdivide en 3 regiones: a) área dorsal, b) área prefrontal de asociación y c) corteza prefrontal medial y corteza ventral orbitofrontal.

La corteza prefrontal tiene conexiones con áreas límbicas como el cíngulo anterior y otros núcleos subcorticales que dan información sobre la importancia de la conducta. En primates, la capacidad de llevar a cabo la tarea de abstracción y de acción dirigida a una meta está mediada por los lóbulos frontales (Grafman *et al.*, 1995).

Las funciones que se atribuyen específicamente al área de asociación prefrontal son:

- 1.- Medir las consecuencias que implican llevar a cabo una tarea y planear y organizarse de acuerdo a ello.
- 2.- Seleccionar respuestas motoras apropiadas que integran la información sensorial del medio externo y del cuerpo (Kandel *et al.*, 2000).

En mamíferos, los circuitos corticales prefrontales se instrumentan para generar metas, mantener representaciones de información para una meta y seleccionar las representaciones como una función del valor esperado para el organismo. Se podría decir que es la estructura donde se llevan a cabo conductas como juicio, planeación del futuro, organización temporal de eventos del pasado para poder realizar acciones a futuro, automonitoreo e inhibición de conductas impulsivas (Gazzaniga *et al.*, 1998; Farah *et al.*, 2000).

La importancia del área de asociación prefrontal al experimentar con primates cuya estructura fue extirpada ha sido demostrada por varios autores (Goldman-Rakic, 1997; Gazzaniga *et al.*, 1998). Se ha sugerido que esta área es requerida para ejecutar tareas motoras complejas cuando no existen pistas en el medio externo a las cuales responder por lo que se debe de tomar información de la memoria de corto plazo, específicamente la memoria de trabajo como se demostró posteriormente. Gazzaniga *et al.* (1998) reporta que en estudios en primates se observa que la memoria asociativa se inhabilita con la lesión de la corteza lateral prefrontal el cual también trabaja con un almacén a largo plazo. La información se mantiene temporalmente en el prefrontal para llevar a cabo representaciones las cuales son accesadas de otros sitios. Lo anterior se puede observar en estudios de imagenología en tareas de memoria asociativa en modelos animales.

Casey *et al.* (1997) muestra que la relación entre lesiones específicas en humanos en la estructura prefrontal y pruebas de inhibición tienen una correlación positiva. Por su parte Rogers *et al.* (2000) reporta que pacientes con lesiones en el lóbulo prefrontal tienen deficiencias en su habilidad de cambiar categorías cognitivas en pruebas como el WCST. Además, se cree que en la corteza prefrontal opera el sistema de atención que se enfoca a eventos específicos externos. Por ejemplo, se puede enfatizar un sistema de recompensa que se puede dar por la retroalimentación de resultados correctos e incorrectos como es el caso de pruebas como el WCST. Gracias a esto se pueden formar jerarquías para aprender y decidir en estas tareas. En el caso de la Torre de Hanoi (TOH), las personas sanas llevan a cabo la prueba descomponiendo el problema en submetas por medio de jerarquías, tarea que es muy difícil que lleven a cabo los pacientes con daño en el lóbulo frontal. En esta tarea, la autoevaluación es primordial aunado a la retroalimentación que el examinador le hace al sujeto al indicarle errores que comete (Grafman *et al.*, 1995).

1.4. CUADRO CLÍNICO DEL TDAH

1.4.1 EPIDEMIOLOGÍA

Según Kaplan (1989), no hay consenso en la literatura sobre la prevalencia del TDAH siendo parte del problema la definición. Al diagnosticar con cuestionarios completados por los padres, el personal escolar y médicos, la información y las evaluaciones varían mucho debido a la fuente de valoración. Las estadísticas de la prevalencia de este trastorno difieren dependiendo del autor y muchos otros factores como el diagnóstico. Todo esto genera la variabilidad de los números. Según el DSM-IV, se estima que este trastorno se sitúa entre 3-5% de los niños de edad escolar aunque su prevalencia en la adolescencia y vida adulta es imprecisa. En cambio, Caraballo *et al.* (1998) aseguran que la prevalencia de este trastorno se presenta en 5% de la población infantil de edad escolar. Kaplan (1989) sostiene que los estudios de prevalencia en Estados Unidos han variado desde 1-5% hasta 10-20% en la población infantil de edad escolar. Esto se compara con los hallazgos de la Gran Bretaña donde Rutter *et al.* en 1970 sólo halló 1%.

En cuanto a la producción de medicamentos, Jones (2000), defiende que ésta ha aumentado en Estados Unidos en un 600% desde 1990. En la Gran Bretaña se prescriben 90 000 recetas, cifra que contrasta con 2 000 recetas que se prescribían en 1994. Aunque sólo se tomaron ejemplos de dos países, parece que el diagnóstico de este trastorno va en aumento a nivel mundial.

1.4.2 ETIOLOGÍA Y PATOLOGÍA

Las causas de la manifestación de TDAH en niños son desconocidas puesto que no existe una lesión única del cerebro ni neurotransmisión de un gen conocido que se manifieste como TDAH. Se podría decir que es una "vía final común" con múltiples causas puesto que se ha visto que resulta como consecuencia de trastornos cerebrales adquiridos, conclusión que comparten Kaplan (1989), Gutiérrez y Gutiérrez-Cadena (1999) entre otros autores. Las razones de la manifestación del trastorno son varias, entre las cuales se encuentran: infecciones, traumas craneoencefálicos, agentes tóxicos aunados a trastornos convulsivos, exposición fetal al alcohol, etc. Varios "factores de riesgo" han sido relacionados con el tabaquismo materno o angustia maternal prenatal (Gutiérrez y Gutiérrez-Cadena, 1999).

Según Kaplan (1989), se cree que el TDAH es causado por una disfunción del Sistema Nervioso Central aunque la neuropatología específica de las áreas cerebrales afectadas siguen sin

determinarse por completo. Se han encontrado diferencias a varios niveles en niños con TDAH y en niños control como se explicó anteriormente.

A continuación se describen las posibles etiologías del TDAH a partir de las cuales, se proponen diversos mecanismos de acción del trastorno lo cual nos permite realizar mejores diagnósticos y posibles tratamientos.

Lesión Cerebral.- algunos de estos niños pueden tener lesiones sutiles debido a intoxicaciones, alteraciones circulatorias, metabólicas o de otro tipo durante un periodo crítico de desarrollo prenatal. Estas pueden ser producidas durante el periodo gestacional o durante los primeros años de vida y entre las causas se encuentran traumatismos, fiebre o inflamación de tejidos. Dependiendo de la localización, extensión y momento de la lesión, se pueden producir diferentes cuadros clínicos que no incluyen el TDAH o que incluyan al TDAH dentro de su cuadro (Kaplan, 1989). Caraballo *et al.* (1998), señalan que la hipoxia o malnutrición pueden causar muerte celular o interferir con procesos de organización de las conexiones dendríticas y mielinización, sobretodo en un periodo crítico de desarrollo que pueden afectar sus funciones cerebrales superiores. La exposición prenatal o perinatal a radiaciones también pueden afectar la formación de los síntomas de TDAH. Además se han encontrado casos de intoxicación de plomo en niños que no tienen niveles suficientes como para presentar una encefalopatía, pero que sin embargo presentan impulsividad, hiperactividad u otras manifestaciones clínicas que sugieren un daño cerebral (Jones, 2000).

Maduración.- La maduración total del cerebro se completa alrededor de los treinta años de vida en el ser humano. En el caso de las niñas, este desarrollo (sobretodo en la mielinización) se presenta con mayor rapidez. Esto se ha podido comprobar con pruebas neuropsicológicas y de imagenología al comparar niños y niñas de distintas edades. En algunos casos, el retraso de la madurez puede presentar, en el niño, síntomas de TDAH que con la maduración ulterior pueden desaparecer. La corteza frontal es la última en madurar puesto que es la última en la que se lleva a cabo la mielinización. Por otro lado, el funcionamiento del hemisferio izquierdo es directamente proporcional a la edad (Rubia *et al.*, 2000). Además, la maduración que se lleva a cabo en el cerebro por la acción de hormonas ha sido reportado por Caraballo *et al.* (1998), que describe que la hormona tiroidea se ha visto involucrada en el desarrollo de TDAH al existir una baja producción y/o al recibir un tratamiento desde la gestación de esta hormona. De igual forma, durante la gestación, el producto puede ser expuesto a fármacos o complicaciones del embarazo que también pueden ser causantes de TDAH (Berger *et al.*, 2000). También se ha postulado que la presencia de la hormona masculina durante el desarrollo fetal pudiera desempeñar un papel importante en el desarrollo del TDAH (Caraballo *et al.*, 1998).

Genética.- Entre 20 y 30% de casos con TDAH tienen familiares con TDAH o son hijos de padres que presentaron TDAH. Por esto puede existir un subgrupo de niños con TDAH heredado. Esta condición puede deberse a una maduración retardada o a una pauta de organización o funcionamiento fisiológico distinto. Se ha observado que en 40% de los adultos con TDAH y en 70% de los jóvenes se presenta una resistencia alterada a la hormona tiroidea. La causa de esta alteración podría radicar en un desorden dominante autosomal raro producto de la mutación del receptor del cromosoma 3 (Mercugliano, 1999). Por su parte, Cook *et al.* en 1995 reportan un gen transportador de dopamina donde actúa el metilfenidato.

Neurotransmisores.- Una teoría propone que la las conductas observadas en el TDAH se deben a la disfunción del sistema neurotransmisor, específicamente la noradrenalina o uno de sus precursores (dopa o dopamina). La dopamina es importante al modular movimientos y en la cognición. Los tres sistemas de monoaminas (dopamina, serotonina y norepinefrina) están interrelacionados funcionalmente y conectados en la modulación de otros sistemas (Lewis, 1991). Se propone que este trastorno se ubica en el tallo cerebral tal vez en las vías ascendentes del sistema activador reticular (Lewis, 1991). En cuanto a modelos animales de TDAH, se cuenta con varios trabajos entre los cuales destaca el de Paule *et al.* (2000) donde describe modelos de ratas hipertensas espontáneas (SHR). En este modelo describe el control motor de las ratas ("como si trajeran un motor"), como describe el DSM-IV) y parámetros que miden la memoria y el aprendizaje. Éstos eran muy similares a la de los de los niños con TDAH. Estos resultados se obtuvieron al causar lesiones en células dopaminérgicas con unos fármacos específicos. Al estudiar el efecto de las anfetaminas en su actividad y sus tareas después de haber sido lesionados, éstas mejoraban notablemente. Por otro lado, se logró formar otro grupo de ratas SHR al mutar un gen específico. Sin embargo en humanos no se encontró esta correlación al estudiar cinco familias en donde se sospechaba herencia de TDAH.

Dieta.- Varios autores han considerado la dieta como un posible factor que estimula la aparición del TDAH (Jones, 2000). Sin embargo no ha sido totalmente aceptado que la dieta tenga un papel muy importante en el desarrollo del TDAH. Se observó por ejemplo, que aproximadamente 3% de los niños hiperactivos se volvían más activos al ser expuestos a ciertos colorantes alimenticios y que esto duraba menos de una hora, pero en la mayoría de los niños no existía tal relación (Kaplan, 1989). Elementos como el cobre, zinc, magnesio, manganeso, cromo, calcio, potasio, sodio y hierro son nutrientes necesarios y se ha propuesto que el TDAH está causado por una deficiencia de uno o más de estos elementos. Es por ello que se han creado terapias de sustitución pero no se cuenta con suficientes datos para apoyar esta idea. Varios autores como Lewis (1991) y Kaplan (1989) no apoyan esta teoría como fuente de TDAH por falta de datos.

Además se han postulado teorías sobre alergias e intolerancia a alimentos así como dietas que ayudan a niños con TDAH. Se cree que carecen de minerales y vitaminas en su dieta como el zinc, el magnesio, la vitamina C, B3, B6 y B12 que afectan el metabolismo de los ácidos grasos esenciales por lo que se recomienda que tengan una alimentación balanceada que no puede darse si el niño es alérgico a ciertos alimentos. Se argumenta que el exceso de proteínas en una dieta puede producir toxinas para el sistema nervioso. Esto se podría controlar con el consumo de aditivos los cuales pueden estar involucrados en la sintomatología de TDAH de acuerdo con estudios realizados en Inglaterra. La cafeína en exceso también puede provocar hiperactividad o empeorar los casos de TDAH. Existen medicamentos que también pueden tener efectos colaterales con TDAH por lo que se debe consultar a un médico. En niños estresados, con falta de ejercicio o con ciertas rutinas cotidianas ciertos síntomas de TDAH pueden aparecer (Jones, 2000)

1.5 EVIDENCIAS NEUROANATÓMICAS, NEUROPSICOLÓGICAS Y NEUROFISIOLÓGICAS EN TDAH

Existen distintas pruebas efectuadas por varios autores que demuestran diferencias tanto neuroanatómicas, neurofisiológicas como neuropsicológicas en niños afectados con TDAH. Castellanos (en Paule *et al.*, 2000) reporta en el Congreso de Imagenología imágenes de resonancia magnética (MRI) en las que se encontraron diferencias en toda el área anterior del cuerpo calloso con un tamaño mucho menor que la de los controles. Lo anterior es consistente con la idea de que se involucran regiones corticales prefrontales en pacientes con TDAH. La asimetría que en controles se observa con la corteza prefrontal derecha más grande que la izquierda no se observa en los niños con TDAH. Parece ser que esto se debe a que se disminuye el volumen del área prefrontal derecha en los niños varones con TDAH. Además, la relación de materia blanca y gris en niños con TDAH muestra que la parte derecha anterior de la materia blanca se encuentra disminuida con respecto a los controles.

El núcleo caudado en sujetos con TDAH también tiene un volumen disminuido, característica que se puede observar al comparar la simetría de la estructura. Los ganglios basales tomando sobretodo en cuenta al globo pálido, tienen también una disminución en su volumen mostrando diferencias entre los lados derecho e izquierdo. El cerebelo de los niños con TDAH también muestra una disminución de volumen con respecto a sus controles (Castellanos, 1997). Este fenómeno se observa también en pacientes esquizofrénicos que padecen de esta enfermedad desde la niñez (Bustini *et al.*, 1999). La importancia del cerebelo se debe de notar por su modulación en

la cognición, emoción y control de movimientos finos. Se podría decir en pocas palabras que al comparar el cerebro de grupos de niños TDAH con grupos control, aquel se encuentra en general con un volumen disminuido. En estudios realizados por Caraballo *et al.* (1998), se han descrito un número mayor de dismorfas menores y macrocefalia en niños TDAH al compararlos contra sus controles.

Con ayuda del PET, Zametkin *et al.*, (1990) reportan que jóvenes con TDAH muestran sobretodo en regiones prefrontales una actividad metabólica disminuida al consumir una menor cantidad de glucosa en regiones premotoras, prefrontal superior, anterior izquierda y lóbulo temporal derecho. En 1984 Lou *et al.* demostraron una hipoperfusión sanguínea frontal en sujetos con TDAH al compararlos con grupos control. En otro estudio involucrando el PET, Lewis reporta que al administrarles metilfenidato a jóvenes con TDAH, se observó un aumento del flujo sanguíneo en zonas como el mesencéfalo y los ganglios basales. El flujo sanguíneo disminuyó en las zonas motoras y áreas corticales primarias. Sin embargo, utilizando el PET en estudios de niños con TDAH no ha sido fácil puesto que no se cuentan con sujetos control fácilmente (Lewis, 1991).

En estudios de neuroquímica *in vivo* se ha utilizado el PET para marcar terminales de dopamina. Una prueba de este tipo se llevó a cabo en adolescentes y adultos con TDAH. En adolescentes se observó un aumento de actividad en el mesencéfalo. Este hallazgo apoya la teoría de desregularización de la catecolamina, característica que se supone es medular en TDAH (Lewis, 1991). Al utilizar técnicas de imagenología, se han podido estudiar las diferencias en el desarrollo por la densidad de receptores a dopamina que dan diferentes flujos sanguíneos cerebrales regionales. Con el metilfenidato aumenta el flujo sanguíneo cerebral regional en el mesencéfalo y disminuye en los ganglios basales y en la corteza motora (Lewis, 1991).

Mercugliano (1999) muestra que la primera alteración neuroquímica que se encuentra en niños con TDAH es el sistema de los neurotransmisores de dopamina y noradrenalina. Además se ha observado que en niños con TDAH, aumenta la actividad de la noradrenalina y baja la adrenalina al compararla con grupos control. Estos hallazgos se pudieron demostrar al tratar a los pacientes con medicamentos que afectan estos sistemas obteniendo como resultado una notable mejoría de los síntomas. Las diferencias neuroanatómicas coinciden con las descritas en Paulc *et al.*, 2000. Además, Mecugliano (1999) agrega que el circuito frontoestriatal y las conexiones intercorticales se encuentran alteradas lo cual podrían dar como resultado las deficiencias neuropsicológicas. También se ha demostrado en modelos animales que este sistema neuroquímico puede estar afectado (King *et al.*, 2000).

En varias pruebas de atención sostenida, los niños con TDAH demostraron deficiencias por lo que Cameron *et al.* (1995) propone que en su conducta hay un patrón asimétrico. Cameron

argumenta que esto refleja la disfunción del hemisferio que recibe las pistas de los estímulos por una interrupción de mecanismos del hemisferio izquierdo. Esto también puede ser el resultado de la interrupción del componente frontal del sistema neural de atención. Midiendo otro parámetro en distintas pruebas neuropsicológicas, Nelson y Luciana (2001), reportan una baja velocidad de respuesta en niños con TDAH. En la prueba de WCST, un grupo de niños con TDAH entre nueve y doce años de edad demostraron más errores perseverativos y menos categorías terminadas (conjuntos de cartas que por sus distintos estímulos son correctamente categorizados en un grupo de diez respuestas correctas) al compararlos con los grupos control. Se obtuvo una relación negativa para la asimetría en la corteza frontal para el número de categorías terminadas entre pacientes y controles. En un grupo pequeño, los sujetos que tenían menos categorías completas tenían una mayor asimetría (Owen *et al.*, 1993).

A modo de resumen, la Tabla 1. presenta varios de los estudios hechos en niños con TDAH.

Tabla 1. Estudios Hechos en Niños con TDAH

ESTUDIO	REGIONES AFECTADAS	AUTORES
<p>MRI (volumetría)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ del área del cuerpo calloso - Ausencia de asimetría en lóbulos prefrontales. - ↓ de la cantidad de materia blanca vs. materia gris en hemisferio derecho anterior. - ↓ del volumen del núcleo caudado - ↓ de volumen en ganglios basales y globo pálido en ambos hemisferios. - ↓ del volumen en cerebelo. 	<p>Hynd <i>et al.</i>, 1990, 1991, 1993</p> <p>Giedd <i>et al.</i>, 1994</p> <p>Semrud-Clikeman <i>et al.</i>, 1994</p> <p>Baumgardner <i>et al.</i>, 1994</p> <p>Aylward <i>et al.</i>, 1996</p> <p>Castellanos 1996</p>
<p>PET</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ de actividad prefrontal (premotora, prefrontal superior, anterior izquierdo y lóbulo temporal derecho). - Hiperperfusión frontal, parietal temporal, tálamo y en núcleo caudado con administración de metilfenidato. 	<p>Zametkin <i>et al.</i>, 1990, 1993</p> <p>Ernst <i>et al.</i>, 1994, 1997</p> <p>Matochik <i>et al.</i>, 1993, 1994</p>
<p>SPECT</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ del flujo sanguíneo en caudado, cuerpo estriado, regiones periventriculares y sensorimotrices. - Hipoperfusión en lóbulo frontal izquierdo anterolateral, posterior lateral y parietal, occipital, central, región caudada y cuerpo estriado. 	<p>Lou <i>et al.</i>, 1984, 1989, 1990;</p> <p>Amen <i>et al.</i>, 1993</p> <p>Sieg <i>et al.</i>, 1995</p> <p>Schweitzer <i>et al.</i>, 1995</p> <p>Teicher <i>et al.</i>, 1996</p>
<p>Atención sostenida en WCST</p>	<p>Interrupciones del hemisferio izquierdo y componente frontal del sistema neural de atención.</p>	<p>Swanson 1995</p>

Fuentes: Castellanos, 1997; Paule *et al.*, 2000

1.6 DIAGNÓSTICO

"La característica esencial del trastorno por déficit de atención con hiperactividad se manifiesta como un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar (Criterio A)." Varios de los síntomas de inatención o de hiperactividad-impulsividad pueden haber aparecido antes de los siete años de edad, sin embargo las personas diagnosticadas con este trastorno lo llevan desde hace varios años cuando se les diagnostica (Criterio B). Además algunos de los síntomas deben de presentarse por lo menos en dos situaciones (generalmente en el hogar y en la escuela) (Criterio C). Esto debe de llevar al paciente a interferencias con la actividad social, académica o social (Criterio D). Los síntomas que se presentan deben de estar presentes por lo menos durante siete meses para poder considerarse TDAH y no otro problema. Los síntomas de déficit de atención varían con el desarrollo de la persona reflejada en la edad. Además de los síntomas que diagnostican el trastorno, se pueden presentar otros que pueden estar asociados pero que no son indispensables para el diagnóstico (DSM-IV). Dentro de los criterios, existen varios subcriterios que describen la conducta del paciente como el que le sea difícil continuar con labores lúdicas, académicas o laborales hasta llevarlas a su término. Pueden comenzar una tarea y seguir con otra y otra y no poder terminar ninguna. Generalmente no siguen las instrucciones para poder llevar a cabo actividades de toda índole. Al hablarles, algunas veces parece que no están escuchando, parecen tener la mente en otro lugar. El no poder llevar esto a cabo debe de ser por un problema de falta de atención y no por algún otro problema que se presente. Si las tareas son de atención con esfuerzo mental sostenido, son vistas como desagradables (Gutiérrez y Gutiérrez-Cadena, 1999). El problema que tienen en controlar su conducta muchas veces es causa de muchos accidentes físicos al no medir las consecuencias de sus actos. En cuanto a su actividad, aún en sus asientos se mueven "como si trajeran un motor". Por otro lado, varios autores han demostrado que muchos de estos niños presentan trastornos de sueño en el primer año de vida (Caraballo *et al.*, 1998).

Otros factores pueden intervenir en la presentación de síntomas como son el sexo, cultura y edad. Según el DSM-IV varía la prevalencia en países occidentales. Además la edad de diagnóstico es difícil en niños muy jóvenes por su constante cambio y por el hecho de que están descubriendo el mundo que les rodea. En cuanto al sexo, se puede notar una prevalencia mayor en varones con proporciones que oscilan de 4:1 y 9:1 (esto depende de la población, esto es, si es general o clínica).

Según el DSM-IV, algunos síntomas y trastornos asociados se dan de acuerdo a la edad y estado evolutivo. Estos incluyen la baja tolerancia a la frustración, cambios emocionales,

autoritarismo, testarudez, excesiva y frecuente insistencia para satisfacer sus peticiones, desmoralización, rechazo por los compañeros y baja autoestima. También acompaña al niño TDAH trastornos de aprendizaje y comunicación y otros síntomas que pueden acompañar la historia personal de cada paciente.

No existen pruebas diagnósticas definitivas para el TDAH (DSM-IV) ya sean estudios electrofisiológicos, de neuroimagen o de muestras de sangre. Tampoco se ha definido qué déficit cognoscitivo fundamental resulta de este trastorno ni características físicas que estén asociadas con esta anomalía (DSM-IV). El diagnóstico se basa en la revisión de la historia clínica. Los exámenes de laboratorio y gabinete deben correlacionar el supuesto diagnóstico como es el EEG, potenciales evocados, estudios metabólicos o pruebas cromosómicas. Las pruebas psicológicas evidenciarán los problemas asociados o podrán detectarse otras patologías (Gutiérrez y Gutiérrez-Cadena, 1999).

Los síntomas de desatención aparecen en general después de los siete años de edad y no se caracterizan por una conducta perturbadora o por quejas de maestros sobre una conducta inatenta, hiperactiva e impulsiva. Los criterios de diagnóstico del DSM-IV son parecidos a los criterios de Investigación de la CIE-10 pero no para el diagnóstico puesto que la CIE-10 tiene categorías mucho más estrictas (requieren al menos seis síntomas de inatención, al menos tres de hiperactividad y por lo menos uno de impulsividad). La CIE-10 no clasifica sobre la base del tipo predominante sino en función del posible cumplimiento de los criterios diagnósticos de un trastorno antisocial. La CIE-10 lo denomina trastorno de la actividad y la atención dentro del grupo de trastornos hiperkinéticos (CIE-10; OMS, 1995).

El DSM-IV incluye criterios para el diagnóstico de trastorno por déficit de atención por hiperactividad:

A. (1) o (2):

- (1) Seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante seis meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Desatención

- a) A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en actividades.
- b) A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
- c) A menudo no parece escuchar cuando se le habla directamente.

- d) A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos y obligaciones en centros de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones).
 - e) A menudo tiene dificultades para realizar tareas y actividades.
 - f) A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos).
 - g) A menudo extravía objetos necesarios para realizar tareas o actividades (por ejemplo: juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas).
 - h) A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
 - i) A menudo es descuidado en las actividades diarias.
- (2) Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante seis meses con una intensidad que es desadaptativa o incoherente en relación con el nivel de desarrollo.

Hiperactividad

- a) A menudo mueve en exceso sus manos o pies, o se mueve en su asiento.
- b) A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
- c) A menudo corre o salta excesivamente en situaciones que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud).
- d) A menudo tiene dificultad para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
- e) A menudo "está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor.
- f) A menudo habla en exceso.

Impulsividad

- g) A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
 - h) A menudo tiene dificultad para guardar turno.
 - i) A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (por ejemplo se entrometen en conversaciones o juegos).
- B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causan alteraciones están presentes antes de los siete años de edad.
- C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (por ejemplo en la escuela o en el trabajo y en casa).
- D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

- E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (por ejemplo trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de personalidad). (Tomado del DSM-IV; Pichot, 1995).

1.6.1 SUBTIPOS

De acuerdo al DSM-IV, existen tres subtipos de TDAH. En la mayoría de estos se tiene como síntoma la desatención y la hiperactividad e impulsividad, en algunos predomina uno u otro de estos patrones. El diagnóstico debe incluir los síntomas durante los últimos 6 meses desde que padece el trastorno.

1.- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo combinado.- Deben presentarse seis o más síntomas de desatención e hiperactividad-impulsividad. La mayoría de los niños con este diagnóstico son del tipo combinado.

2.- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del déficit de atención.- Deben presentarse seis o más síntomas de desatención (pero menos de seis síntomas de hiperactividad-impulsividad).

3.- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio hiperactivo-impulsivo.- Deben presentarse seis o más síntomas de hiperactividad-impulsividad (pero menos de seis síntomas de desatención) (DSM-IV).

1.7 PRONÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVALENCIA

Es difícil hacer estudios longitudinales para seguir el curso de este déficit y el resultado final. Según varios autores, se estima que entre 15 y 20% de los casos los síntomas de TDAH persisten en la adolescencia y la primera edad adulta (Kaplan *et al.*, 1989). Los datos de la prevalencia del TDAH en la adolescencia y la vida adulta son imprecisos aunque la mayoría atenua sus síntomas en la adolescencia y la minoría experimenta el cuadro completo de TDAH en la vida adulta (DSM-IV). El TDAH según Berkley (1997) se presenta tres veces más frecuentemente en niños que en niñas y se presenta en la adolescencia en 50 a 80% de estos casos.

El patrón familiar que se ha observado en el TDAH es más frecuente en familiares biológicos en primer grado por lo que se habla de un componente genético mencionado por varios autores (v.g. Lewis, 1991; Cook *et al.*, 1995; Mercugliano, 1999).

Las clasificaciones de los tipos de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de niños hiperactivos son los siguientes:

- a) Estimulantes: (son los que se utilizan con mas frecuencia y se explicarán más adelante).
- b) Antidepresivos: son medicamentos de segunda elección, mejoran el estado de ánimo y disminuyen la hiperactividad aunque no mejoran la concentración o tareas cognitivas. También pueden afectar la coordinación motora. Pueden existir efectos colaterales indeseados.
- c) Antipsicóticos: deben considerarse como drogas de tercera elección, pueden sedar al paciente y afectar la cognición y aprendizaje.
- d) Otros: como la clonidina mejora la tolerancia a la frustración y cooperación. Permite un mejor aprendizaje y logros aunque tiene algunos efectos colaterales indeseados. Otros medicamentos con resultados poco notables son la fenclaramina, benzodiazepinas y litio (Gutiérrez y Gutiérrez-Cadena, 1999).

Los medicamentos compensan lo que parece ser una disfunción neurofisiológica (Kaplan 1989). Es por ello que los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia son los estimulantes del sistema nervioso central. Estos no son curativos sino que trabajan sobre el sistema regulando la atención y controlan la hiperactividad creando condiciones propicias para el aprendizaje, escritura y pruebas de aprendizaje (Caraballo *et al.*, 1998). Las drogas que más se utilizan son las anfetaminas, la pemolina y el metilfenidato que comercialmente se conoce como Ritalin (este último es el de mayor elección por la tolerancia aceptable que presentan los niños). Los niños en edad preescolar pueden comenzar a tomar este medicamento cuya dosis puede comenzar con 5 mg/día y pueden aumentarla hasta 20 mg/día si es necesario. De acuerdo a las actividades y necesidades del niño van a ser las dosis correspondientes. Entre los síntomas secundarios más comunes se encuentra el insomnio y la falta de apetito lo cual se puede controlar con el cambio de dosis o el horario de administración. (Caraballo *et al.*, 1998).

Paule *et al.*, 2000 reporta los beneficios que obtienen los niños con TDAH que siguen el tratamiento multimodal donde se aplica una terapia farmacológica y conductual. Los medicamentos que comenzaron a utilizarse en los Estados Unidos son estimulantes como el metilfenidato (Ritalin) o anteramina (Dexedrina o Adderall). En Europa comenzaron los tratamientos por medio de intervenciones psicosociales como la modificación conductual, terapia familiar y la consulta a los maestros. La disminución de la dosis de los medicamentos ha ayudado a corto plazo en 80% de los pacientes y también ha ayudado mucho el tratamiento psicosocial con entrenamiento conductual de los padres y control de la conducta en el salón de clases.

1.7.1 MECANISMO ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS Y MEJORÍA EN LA CONDUCTA

Entendiendo los mecanismos bioquímicos que se cree que están involucrados en el TDAH, se puede inferir la etiología y patología y mejorar los diagnósticos y tratamientos que actualmente se tienen. Aunque en la mayoría de los casos, el medicamento que más se utiliza (metilfenidato) ha sido benéfico en el tratamiento del TDAH, no todos los sujetos han respondido de igual manera. A continuación se presentan como actúan los medicamentos y cómo han mejorado la conducta en sujetos con TDAH.

Se ha demostrado que los estimulantes bloquean la recaptura de la dopamina y la norepinefrina por las neuronas presinápticas y aumentan la liberación de estos neurotransmisores al espacio entre neuronas. Además actúan como agonistas en los receptores adrenérgicos postsinápticos. A largo plazo, el metilfenidato suprime la prolactina, libera la hormona de crecimiento y aumenta las beta-endorfinas. Se metaboliza completamente a las 12 horas de haberse ingerido. En investigaciones de psicofarmacología donde estudiaron a 230 niños con TDAH, 65 a 75% de ellos respondieron positivamente al medicamento. Se midieron efectos en la cognición, tiempo de reacción, memoria reciente y aprendizaje verbal y no verbal, inatención y distractibilidad (Gutiérrez y Gutiérrez-Cadena, 1999).

Basado en varios estudios psicofarmacológicos de neurotransmisores Shaywitz en 1977 creó la hipótesis de la dopamina donde sugiere que los sujetos con TDAH tienen un circuito dopaminérgico anormal habiendo propuesto en 1976 un modelo animal en ratas. Basa sus suposiciones en asociaciones hechas entre áreas anatómicas y ciertos neurotransmisores (cuerpo estriado y núcleo caudado con la dopamina), sin embargo poco se sabe de la relación que mantienen por la complejidad de los sistemas. En estudios posteriores a los de Shaywitz, se postula que los lóbulos frontales están involucrados en la mediación adrenérgica puesto que inhiben estructuras estriadas inferiores mediadas por la dopamina. Hunt *et al.* en 1987 y Zametkin y Rapaport en 1987 hablan de la hipótesis noradrenérgica del TDAH el cual fue el más fuerte del campo. Según esta hipótesis, el TDAH es producto de la alta transmisión noradrenérgica (que puede ser regulada por el *locus ceruleus*) por medio de varios procesos. Tal vez esto también se da por un alto nivel noradrenérgico que baja el umbral hipocampal a estímulos dando más distractibilidad. Concluyen que el funcionamiento de las catecolaminas y su modulación deben estar involucrados en el TDAH.

El metilfenidato, al igual que la anfetamina, es un agonista catecolaminérgico indirecto pero tiene mayor potencia como inhibidor de la recaptura de la dopamina más que un agente de liberación. Solo bloquea sutilmente la recaptura vesicular de la dopamina, no de la citoplásmica por

lo cual se agrupa bajo el grupo de los estimulantes no anfetamínicos como la cocaína, mazindol, nomifensina y ácido amfonólico. El flujo del metilfenidato evocado por un sobreflujo de dopamina depende de la actividad neuronal así como de la integridad de compartimentos vesiculares (Feldman, 1997). En 1989 Lou *et al.* sugieren que el metilfenidato activa la dopamina y baja su recaptura.

Los estimulantes psicomotores ayudan en este desorden puesto que se puede deber a una patología subyacente del sistema catecolaminérgico. En 1987 Prino y Lucignani propusieron el uso de estos medicamentos al tratar ratas con una baja concentración de metilfenidato lo cual estimuló el uso de la glucosa en el *núcleo accumbens* y el bulbo olfatorio que son blancos de la ruta de la dopamina. Además, se encontró en niños con TDAH una baja concentración de metabolitos de dopamina y norepinefrina. En 1991 Woods y Meyer encontraron que al coadministrar el precursor catecolaminérgico tirosina en animales puede ayudar a que el metilfenidato sea más efectivo y que usen menos dosis de metilfenidato (Feldman, 1997). Mehta *et al.* en 2000 demostraron por primera vez que con la ayuda del metilfenidato, el sujeto al realizar una tarea de memoria de trabajo espacial, sufre de cambios discretos del flujo sanguíneo cerebral regional en la corteza prefrontal dorsolateral. En estudios de la corteza prefrontal izquierda se tienen resultados consistentes con otras imagenologías de modulación monoaminérgica de funciones cognitivas.

En un estudio de niños con TDAH medicados con metilfenidato (Ritalin) realizaron pruebas de imagenología (PET) al estar realizando pruebas neuropsicológicas como el Go/No-go. Se observó que al tomar el medicamento mejoraron su desempeño y además activaron regiones cerebrales como el núcleo caudado y el putamen al compararlos con un grupo control. En ambos grupos se activó el área prefrontal (Bustini *et al.*, 1999). Por otro lado, en estudios hechos con SPECT en niños con TDAH sujetos a esta prueba neuropsicológica, donde se había observado hipoperfusión en el estriado, se observó hiperperfusión en esta estructura después de tomar metilfenidato. Estos hallazgos se han confirmado en modelos animales. Con ayuda del SPECT, se ha observado también que al realizar la prueba de TOH se reporta una hipoperfusión frontal al compararlos con niños controles (Bustini *et al.*, 1999).

II.-PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS SENSIBLES AL DAÑO FRONTAL

Se considera que el papel de los lóbulos frontales es controlar la atención desde dos perspectivas principales. Una de ellas es la serie de procesos activos durante varias pruebas de

atención y la otra es la serie de mecanismos cerebrales necesarios para realizar estas diferentes pruebas (Grafman *et al.*, 1995).

Uno de los procesos en las que esta está involucrada la corteza prefrontal es el de la planeación, habilidad que se puede evaluar con la prueba de Torre de Hanoi o Tower of Hanoi (denominado TOH por sus siglas en inglés) al igual que con la prueba denominada Wisconsin Card Sorting Test (WCST). El poder planificar requiere de flexibilidad en la decisión de estrategias a tomar en distintas circunstancias. En estas tareas, los sujetos sanos en pruebas de imagenología activan la parte dorsal de la corteza frontal mientras que los pacientes con lesiones del lóbulo frontal no activan de la misma manera su corteza ni pueden realizar la prueba correctamente. Por otro lado, también se ha observado que los pacientes con deficiencias en la corteza frontal tienen gran dificultad en formar conceptos, parte fundamental que se debe de llevar a cabo al realizar estas pruebas (Owen *et al.*, 1993).

Las lesiones del área prefrontal de asociación (explicado en el apartado 1.3.2) afectan la conducta de planeación en humanos aunque su coeficiente intelectual, percepción y memoria de largo plazo estén intactos. Se ha constatado que el área prefrontal de asociación tiene una gran innervación dopaminérgica y si se le sustrae este neurotransmisor, se han observado efectos similares a los provocados por lesiones inducidas en esta zona. Esto se ha observado en modelos animales utilizando primates donde al inyectar fármacos como el 6-hidrozidopamina (que destruye selectivamente terminales catecolaminérgicas), simulan lesiones en esta zona. Posteriormente se les han aplicado pruebas neuropsicológicas para demostrar la hipótesis del papel que juega el lóbulo frontal (Goldman-Rakic, 1997).

2.1 WISCONSIN CARD SORTING TEST (WCST)

En esta prueba se presentan cartas con distintos estímulos (distintas figuras de distintos colores y distinto número de figuras). Éstas se van a categorizar de acuerdo a unas reglas preestablecidas y el sujeto que está realizando la prueba debe de aprender las categorías bajo las cuales se están acomodando las cartas por medio de ensayos y errores, más adelante se explicará la prueba con más detalle.

Originalmente, la prueba de WCST se diseñó para medir tanto la habilidad de razonamiento abstracto como para evaluar la flexibilidad en el cambio de estrategias cognitivas al responder a las contingencias de un ambiente cambiante, las cuales son consideradas funciones ejecutivas. Es por ello que se puede considerar al WCST como una medida de función ejecutiva (Oades, 1998).

Esta es una prueba de atención donde se requiere de la búsqueda de nuevos parámetros de categorización al solucionar la prueba. En otras palabras, en esta prueba se desarrolla la habilidad de mantener una estrategia apropiada dirigida a una meta específica resolviendo problemas cuyos estímulos están cambiando (Shallice, 1991). El compuesto principal en este proceso es el inhibir repeticiones de estrategias que no funcionan bajo variables cambiantes en la prueba, información que constantemente es retroalimentada al sujeto. Es decir, se le informa si su respuesta fue correcta o no. Similar a otras pruebas de función ejecutiva como la torre de Hanoi, se requiere planeación estratégica, búsqueda organizada, utilizar retroalimentación ambiental para cambiar conjuntos cognitivos, dirigir la conducta para cumplir una meta y modular respuestas impulsivas. Durante la realización de esta prueba, el sujeto debe crear hipótesis y estarlas comprobando al informarle si su respuesta fue correcta o no. Es por ello que se mantiene diferente información en la memoria de trabajo al estarse retroalimentando constantemente. Puede ser que el problema fundamental de la prueba sea de atención o de memoria (Grafman *et al.*, 1995).

La gran popularidad que goza esta prueba entre clínicos se debe a la sensibilidad a la disfunción cerebral que afecta a los lóbulos frontales que incluyen a la corteza prefrontal. En el WCST se ha visto que pacientes con lesiones en el lóbulo frontal han tenido ciertas deficiencias en varios rubros como lo es el razonamiento abstracto, inhibición, planeación, tipos de errores, etc. Estos pacientes tienen más perseverancias en el WCST aún cuando no se demuestra en todas las categorías (Lewis, 1991). Luria sugiere que estos pacientes no pueden utilizar sus errores como guía para poder tomar decisiones futuras puesto que incurren en el mismo error a pesar de la retroalimentación. Es por ello que varios autores como Castellanos en 1999 y Carter en 1998 apoyan la utilización de esta prueba en pacientes como medida sensible de disfunciones frontales. La posible base anatómica involucrada en esta tarea se encuentra en el lóbulo dorsolateral o medio frontal (Grafman *et al.*, 1995). Duncan en 1986 sugiere que para llevar a cabo la planeación es necesario contar con actividades de propósitos que requieran de metas y de una estructura de acciones como un guión. Estos pacientes no usan metas para inhibir sus respuestas incorrectas por lo que Diamond sugiere en 1989 que los lóbulos frontales llevan a cabo la tarea de inhibición al suprimir la acción dominante para dar conductas orientadas a metas.

Además existe mucho interés en los efectos cognitivos y de desarrollo de lesión frontal temprana en los niños. Para estos estudios que ha utilizado el WCST como una medida de función ejecutiva entre los niños de edad escolar. Esta prueba ha sido estandarizada para usarse con niños, adolescentes y adultos desde los 6.5 años de edad hasta los 89 años de edad con una población de 899 sujetos normales (Keaton *et al.*, 1993).

2.2 TORRE DE HANOI (TOH)

La Torre de Hanoi (TOH) es una prueba neuropsicológica en donde se tiene una tablilla con tres palillos donde se insertan tres discos de distintos colores y tamaños. Los discos deben de volver a acomodarse hasta el extremo opuesto de la tabla reproduciendo un arreglo en el mínimo número de movimientos posible siguiendo ciertas reglas al realizar la tarea. Más adelante se explicará con más detalle esta prueba.

Varios autores como Barkley *et al.*, 1997; Bustini *et al.*, 1999; Goel y Grafman, 1995 utilizaron esta prueba que mide la habilidad de planeación en diferentes sujetos. Levin en 1996 define la TOH como ayuda para reflejar la habilidad de planeación, de memoria de trabajo y de habilidades espaciales. Ward y Allport en 1997 enfatizaron el manejo de conflicto de metas cuando los movimientos alternativos benefician una submeta a expensas de otra. Existen diferencias en los parámetros que se miden en la prueba entre sujetos saludables y sujetos con daños en la corteza prefrontal sugiriendo esta prueba como una sensible al funcionamiento del lóbulo frontal (Oades, 1998).

Aman *et al.*, 1998; Gustafsson *et al.*, 2000; Houghton *et al.*, 1999; Merete y Bjorn, 1999 han demostrado que los niños con TDAH son deficientes en la realización de la prueba de TOH. En estudios hechos por Klorman *et al.* en 1999 se encontró que grupos control tenían más soluciones y menos violaciones a las reglas que los niños con TDAH donde la curva de la violación a las reglas con respecto a la complejidad de la tarea era directamente proporcional.

III.- IMAGENOLÓGIA FUNCIONAL

3.1 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE POSITRÓN ÚNICO (SPECT)

La tomografía computarizada por emisión de un positrón único (SPECT) es una técnica que permite formar imágenes tridimensionales del flujo sanguíneo cerebral regional (Kandel, 2000). La formación de imágenes se lleva a cabo gracias a la concentración de radionúclidos que se les administran al paciente. Por cada radionúclido que se desintegre en el encéfalo, con ayuda del marcador se mide un fotón. Por medio del SPECT de cerebro a través de imágenes planas en múltiples direcciones denominadas proyecciones, se pueden definir anomalías fisiológicas en pacientes (Martin, *et al.*, 1994).

Sin embargo, con este método se tiene poca resolución espacial así como sensibilidad al compararse con las tomografías por emisión de positrones (PET). Como en el caso de la tomografía computarizada y en los rayos-x, se requiere de un detector de fotones que gira alrededor del cuerpo para adquirir datos de distintos ángulos colectando los niveles de radioactividad que emite la imagen del cerebro con el agente radiotrazador apropiado. Al emitir sólo un fotón, un lente especial denominado colimador se utiliza para adquirir datos desde distintas vistas del cuerpo. En esta técnica se utilizan de 1 a 3 colimadores. Además se requiere del uso de un ciclotrón para aplicar esta técnica.

(http://brighamrad.harvard.edu/education/online/BrainSEPECT/Normal_Anat/Normal_Findings.html)

Los isótopos que utiliza no son de vida corta, utiliza radioisótopos como marcadores que emiten una sola radiación de fotón en forma de rayos gamma (como es el caso del xenón-133, el yodo-123, y tecnecio-99) (Kandel, 2000). También se ha utilizado esta técnica para ver neurotransmisores y ligandos de receptores de dopamina tipo D1 y D2 (Lister y Weingartner, 1991). Las "fotografías" finalmente son representadas en los monitores de las computadoras, dando como valores los píxeles de la imagen que se interpretan como el flujo sanguíneo en una determinada área.

Una correcta interpretación de datos tomográficos por parte del investigador deberá valorar datos tanto visualmente (cualitativamente) como cuantitativamente así como la metodología que se empleó en la elaboración del estudio. Además, el conocer cual es el patrón de la perfusión de un cerebro "normal" es un requisito previo para poder interpretar objetivamente las imágenes. La variabilidad anatómica debe de tomarse en cuenta para ello por lo que para el *análisis cualitativo* de las distintas estructuras cerebrales se recomienda disponer de información morfológica obtenida por medio de una Tomografía Axial Computarizada (TAC), por ejemplo. Ya que se orientan los planos en base a un área de interés, se obtendrán cortes transversales, coronales y sagitales que deben de estudiarse en conjunto. El plano transaxial aporta los datos diagnósticos iniciales y los cortes inferiores permiten visualizar la perfusión cerebral. El *análisis cuantitativo* se basa en la obtención de áreas de interés y el cálculo del porcentaje de captación entre dos áreas (generalmente son la corteza cerebral y el cerebelo) (Martin, *et al.*, 1994).

Los sujetos que no tienen una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central con una tomografía computarizada normal y rayos-x normales deben demostrar una simetría bilateral en las imágenes de perfusión de SPECT. La mayor actividad debe de verse en la convexidad de los lóbulos frontal, temporal y parietal que corresponden anatómicamente a la materia gris. La actividad también es alta en ganglio basal y tálamo. Regiones entre ganglio basal y las

convexidades que corresponde anatómicamente a la materia blanca cortical y los ventrículos tienen una menor cantidad de actividad.

(http://brighamrad.harvard.edu/education/online/BrainSPECT/Normal_Anat/Normal_Findings.html)

Lou *et al.* en 1984 reportaron que se esperaba que ciertas áreas cerebrales se activaran al tener a los sujetos con TDAH concentrándose en una tarea lo cual no ocurrió. En cambio se mostró una hipoperfusión en la corteza prefrontal y en ganglios basales los cuales se normalizaron con medicamentos al volverse a medir el flujo sanguíneo con SPECT. Sieg *et al.* en 1995 encontraron en niños con TDAH una baja activación frontal izquierda y parietal izquierda en sujetos en reposo.

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A continuación se presentan estudios realizados en niños con TDAH que sobre los cuales el trabajo se puede basar para poder plantear el estudio que se realiza en esta tesis.

Funciones como la atención y la impulsividad que son fundamentales en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, son controlados en parte por el lóbulo frontal y temporal. En pruebas de imagenología tomadas a sujetos con TDAH se ha visto un mal funcionamiento frontoestriatal. Además se ha encontrado que en estos sujetos existe una asimetría en cuanto a la volumetría cerebral al compararse con grupos de control (Oades, 1999).

Entre los déficits que los sujetos con TDAH presentan, aquellos en las funciones ejecutivas son los que más se han estudiado. Las funciones ejecutivas incluyen memoria de trabajo, un sistema de almacén temporal, procesamiento simultáneo de información y respuestas de inhibición. Dentro de esta clasificación, las respuestas de inhibición han acaparado la atención de los investigadores puesto que ahora se cree que el no inhibir o retrasar respuestas de conducta puede ser el déficit fundamental en el TDAH. Este déficit afecta el desempeño en pruebas como las realizadas en este trabajo, el WCST y TOH.

Se han observado deficiencias de componentes de funciones ejecutivas sobretudo en el control de respuesta motora (planear, preparar, ejecutar, inhibir) en niños con TDAH. Las deficiencias de planeación se han logrado medir con pruebas como la Torre de Hanoi (Aman *et al.*, 1998; Gustafsson *et al.*, 2000; Houghton *et al.*, 1999; Merete y Bjorn, 1999). Otra prueba en donde se pueden medir deficiencias en funciones ejecutivas es la prueba de WCST con la cual se han podido medir dificultades en el cambio del conjunto y errores con perseverancia). En estudios del desarrollo cognitivo en niños (Tannock, 1992).

En un estudio de imagenología, Lewis (1991) reporta que al correlacionar el grado de asimetría (en cuanto a volumetría) y el número de categorías del WCST entre pacientes con TDAH,

se obtuvo una correlación positiva. En un grupo pequeño, los sujetos que tenían menos categorías completas tenían una mayor asimetría. Varias áreas involucradas en el proceso de concentración son, entre otras, la corteza prefrontal y los ganglios basales. En un estudio de imagenología, Lou *et al.* en 1984 reportaron que éstas áreas no se activaron al tener a los sujetos concentrándose en una tarea. Se mostró una hipoperfusión en la corteza prefrontal y en los ganglios basales.

Como se muestra en la revisión anterior, existen diversos estudios para explicar posibles causas y características del TDAH. En el presente trabajo se pretende buscar si existe alguna correlación entre las pruebas neuropsicológicas mencionadas (TOH y WCST) sensibles al daño del lóbulo frontal y el flujo sanguíneo cerebral basal en niños y niñas con TDAH y sus respectivos grupos control.

V.- HIPÓTESIS

5.1 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Si existe una disfunción fisiológica del lóbulo frontal en niños con TDAH, esta podría medirse por medio del flujo sanguíneo cerebral basal utilizando la técnica de SPECT.

Si existe un decremento en el flujo sanguíneo cerebral basal en niños con TDAH, éste decremento podría ser correlacionable con sus respuestas al WCST y TOH.

5.2 OBJETIVOS

Determinar si existen diferencias significativas entre los resultados de las pruebas neuropsicológicas que son sensibles a la disfunción del lóbulo frontal en niños con TDAH y grupos control.

Realizar un análisis comparativo entre dos poblaciones de niños con TDAH y controles a las que se les aplicaron el WCST y TOH.

Determinar si hay diferencias en el flujo sanguíneo basal en niños con TDAH y grupos de control.

Establecer la relación entre flujo sanguíneo cerebral basal y las pruebas neuropsicológicas que son sensibles a la disfunción del lóbulo frontal en sujetos control y en pacientes de TDAH.

VI.- MATERIAL Y MÉTODO

6.1 SUJETOS

Para lograr el propósito de este estudio, el trabajo consta de tres etapas: la primera etapa es un estudio preliminar realizado por las estudiantes de psicología Bernardette Barquette (Barquette, 2002) y Mónica Pla. Estudiaron 43 niños y niñas diagnosticados con TDAH y con varios subtipos en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan M. Navarro" diagnosticados por el Dr. Resendiz Aparicio entre las edades de 7 y 11 años. Sus respectivos controles se equipararon con la edad, sexo y escolaridad y fueron elegidos del colegio público "Adamo Pagliani" (Tabla 2). Los resultados de las pruebas que realizaron (Wisconsin Card Sorting Test y Torre de Hanoi) fueron analizados en esta tesis reuniendo así los datos de ambas pruebas. Se tomó esta población como base para poder comparar los resultados de las pruebas neuropsicológicas entre ambas poblaciones puesto que se contaba con un número de sujetos experimentales y control (n) alta. Con una n alta, el análisis estadístico tiene un mejor apoyo.

Como segunda etapa, se contó para la realización de esta tesis con 10 niños derechohabientes del ISSSTE de 6 a 12 años tanto masculinos como femeninos que reúnan los criterios para diagnosticarlos como TDAH según el DSM-IV contra 10 niños clínicamente sanos en edad similar al grupo de TDAH. Fueron diagnosticados por la pidiopsiquiatra Dra. Georgina Ochoa, médico del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" (CMN-20 de Nov) (Tabla 3). En esta etapa, los niños fueron sometidos a un SPECT para determinar el flujo sanguíneo cerebral basal de acuerdo al procedimiento previamente mencionado que estuvo a cargo de la Dra. Ochoa.

Las características por las cuales había exclusión para ambos grupos se presentan a continuación:

- Niños con daño cerebral severo (parálisis cerebral, epilepsia), con EEG normal.
- Niños con trastornos Generalizados del Desarrollo (autismo, psicosis)
- Niños con trastornos de lenguaje
- Niños con trastornos depresivos
- Niños con trastornos antisociales
- Niños con un coeficiente intelectual por debajo de 80
- Oposición de padres o tutores.

Finalmente, en la tercera etapa se les aplicaron las pruebas neuropsicológicas Wisconsin Card Sorting Test (WCST) y Torre de Hanoi (TOH), pruebas que serán explicadas a continuación en los apartados 6.2 y 6.3.

Tabla 2. Características de la Población Estudiada en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan M. Navarro" y la Escuela "Adamo Pagliani"

NIÑOS SIN TDAH (CONTROL)				NIÑOS CON TDAH (EXPERIMENTAL)				
GRUPOS DE EDAD	SEXO		ESCOLARI- DAD	GRUPOS DE EDAD	SEXO		ESCOLA- RIDAD	MEDICA- MENTOS
	H	M			H	M		
7	5	2	1°	7	7	2	2°	Metilfenidato (Ritalin)
8	5	5	2°	8	9	3	3°	
9	5	5	3°	9	8	2	4°	
10	5	2	4°	10	6	0	5°	
11	5	2	5°	11	5	0	6°	
Total	25	16			35	7		

Tabla 3. Población Infantil Estudiada en el CMN "20 de Noviembre", ISSSTE

NIÑOS SIN TDAH (CONTROL)				NIÑOS CON TDAH (EXPERIMENTAL)			
No.	EDAD	SEXO	ESCOLA- RIDAD	EDAD	SEXO	ESCOLA- RIDAD	MEDICAMENTOS
1	8	H	2°	7	H	2°	RITALIN
2	8	H	2°	8	H	2°	RITALIN - EPIBAL
3	9	H	3°	9	F	3°	RITALIN
4	9	H	3°	9	F	3°	RITALIN
5	9	H	3°	9	H	3°	RITALIN - EPIBAL
6	10	M	4°	9	H	3°	RITALIN
7	11	M	5°	11	H	5°	RITALIN - EPIBAL
8	13	H	Secundaria	11	H	5°	SIN MEDICAMENTO
9	13	H	Secundaria	11	H	5°	RITALIN
10	13	H	Secundaria	11	H	5°	RITALIN

Tablas 2 y 3: Descripción de la población infantil con TDAH (de los hospitales "Juan M. Navarro" y CMN-"20 de Nov") y sus controles (Colegio "Adamo Pagliani" y CMN-"20 de Nov").

6.2 WISCONSIN CARD SORTING TEST (WCST)

La prueba computarizada consiste en 128 cartas con las que responderá el sujeto y cuatro cartas de estímulo (estas últimas se presentan en la parte superior de la pantalla y siempre son visibles). En ambos tipos de cartas se representan figuras de diferentes formas (cruces, círculos, triángulos o estrellas), colores (rojo, azul, amarillo o verde), y número de figuras (uno, dos, tres o cuatro). La computadora le va a presentar a la persona 64 cartas de una en una con las que puede realizar sus respuestas. Se le indica que relacione las cartas con una de las cartas de estímulo. Las cartas con las que deben de responder deben de categorizarse de acuerdo a una característica determinada ya establecida al relacionarlas con las cartas de estímulo. Al realizar esto, la computadora y el administrador le van indicando sus aciertos y errores cada vez que responde a la nueva carta. La persona debe de realizar 10 respuestas correctas consecutivas antes de que cambie la categoría bajo la cual se organizan las cartas. El primer estímulo que debe de atenderse es el de color, posteriormente el de forma, y por último el de número (Figura 2).

Las instrucciones se dan como sigue:

“En este juego de cartas, vas a tener estas cuatro cartas de fondo blanco (se las señala) y las que van a aparecer una por una en la parte inferior de la pantalla (se señala). Vas a relacionar las cartas que aparezcan con una de las cuatro que aparecen arriba. Yo no te puedo decir cómo las vas a relacionar, eso lo vas a descubrir cuando la computadora y yo te digamos si vas bien o mal. Te mueves con estas teclas para poder seleccionar la carta (se le señala en el teclado) y con esta otra tecla escoges la carta (se le señala también). Una vez comenzada la prueba no puedes preguntar nada más que cómo te puedes mover. ¿Tienes alguna duda? ¿Comenzamos?”

Las variables o dimensiones que se consideran se mencionan a continuación y posteriormente se explican cada una de éstas.

- 1.- Respuestas perseverativas
- 2.- Errores perseverativos
- 3.- Errores no perseverativos
- 4.- Número de intentos para completar la primera categoría
- 5.- Respuestas de nivel conceptual
- 6.- Fracaso a mantener el conjunto
- 7.- “Aprendiendo a aprender”
- 8.- Número de categorías terminadas

La perseverancia es aquella que se lleva a cabo cuando la categoría se cambia sin previo aviso pero el sujeto no cambia su estrategia para responder correctamente. Esto sucede a pesar de la retroalimentación que le da la computadora indicándole que su respuesta es incorrecta. Esta se puede presentar tanto en respuestas perseverativas como en errores perseverativos. También pueden presentar el error perseverativo cuando coincide el estímulo con el tipo de clasificación que se utiliza en el momento cuando en realidad se clasifica bajo otra categoría. Por ejemplo la computadora puede estar clasificándolos por color pero el sujeto persevera clasificándolos bajo su número. Puede creer que las cartas que tienen dos figuras son las correctas, esto solo sucede cuando son de cierto color, por ejemplo, rojas.

Otro tipo de errores que realiza el sujeto se denominan errores no perseverativos. En este caso pueden equivocarse al clasificar las cartas en un tipo de categoría como el caso de número, no obstante que ésta no sea la categoría bajo la cuál se están clasificando las cartas y de esta manera cambia de categoría de clasificación para posteriormente utilizar la categoría de color por ejemplo.

Se presentarán en los resultados también las gráficas de otras variables como las que expresan el número de intentos para completar la primera categoría. Éstos son aquellos ensayos y errores con los que finalmente pueden terminar 10 respuestas consecutivas correctas en las diferentes dimensiones. Las respuestas de nivel conceptual reflejan el principio de relación que se está siguiendo en un momento dado y se definen como respuestas correctas consecutivas ocurriendo en corridas de tres o más.

Por último el fracaso a mantener el conjunto es aquella variable cuyo valor refleja si la persona realiza 5 o más respuestas correctas consecutivas y después comete un error antes de terminar la categoría de 10 respuestas correctas consecutivas. Para poder seguir la estrategia del juego, si se encontró la dimensión con la cual se deben de relacionar las cartas, debe de mantenerse esta relación a través de la perseverancia, es decir, seguir un método cuando este resulta exitoso. Es por ello que tenemos respuestas perseverantes. Otra variable que se tomó en cuenta es el llamado "aprendiendo a aprender" el cual refleja el promedio de cambio de eficiencia conceptual a lo largo de las diferentes categorías del WCST. Esta medida sólo se puede calcular en personas que completaron tres o más categorías o que completaron dos categorías e intentaron hacer una tercera. Un "aprendiendo a aprender" positivo indica eficiencia mejorada a lo largo de las categorías consecutivas tal vez debido al aprendizaje. Sin embargo la mayoría obtiene un número negativo puesto que se obtiene este dato a partir de la resta del porcentaje de errores de la categoría 1 y la categoría 2. Finalmente, el número de categorías terminadas son aquellas donde se responden correctamente 10 veces consecutivas a cada uno de los estímulos presentados bajo los cuales se

están clasificando las categorías (color, figura, tamaño). Toda esta descripción de variables o dimensiones se basa en el Manual del Wisconsin Card Sorting Test (Keaton *et al.*, 1993).

6.3 TORRE DE HANOI (TOH)

La prueba cuenta con tres palillos ubicados sobre una tabla de madera donde se insertan tres discos de diferentes tamaños y colores. El orden de los discos va de mayor tamaño a mediano y por último el pequeño se coloca hasta arriba. Todos los discos están colocados de esta manera en un palillo al extremo de la tabla (Figura 2). Lo que tiene que hacer el individuo es pasar todos los discos manteniendo el orden original al otro extremo de la tabla. Lo que no puede realizar el individuo: es tomar más de un disco al mismo tiempo, pasar discos al palillo del otro extremo sin haber pasado por el intermedio, dejar un disco descansando sobre la tabla y no insertado en uno de los palillos, dejar un disco más grande reposar sobre uno más chico. Debe de realizar la tarea con el menor número de movimientos posibles y con el menor tiempo posible. Las instrucciones que se le dan son las siguientes:

“Vamos a imaginar que esto que ves aquí (se señalan los discos) no son discos sino ranitas. También vamos a imaginar que lo que tenemos aquí (se señala la tabla) no es una tabla sino un río con piedras (se señalan los palillos). Tenemos que ver que las ranitas son diferentes en color y tamaño (se muestran los diferentes discos) y que las más grandes van hasta abajo sobre las piedras (se colocan en el orden que deben de ir). El chiste de este juego es que pases las ranitas en el orden como están en esta piedra a la piedra del otro extremo (se demuestra). Pero para hacerlo hay varias reglas:

- No puedes mover mas de una ranita a la vez (se demuestra).
- Las ranitas tienen que ir brincando de piedra en piedra porque las ranitas no vuelan (se demuestra como pasan de palillos consecutivos).
- Las ranitas tienen una más grande debajo de otra más chica porque si no lo que pasa es que se aplastan (se demuestra lo que ocurre).
- Las ranitas no se quedan en el río, porque si no están sobre las piedras, ¿qué pasa? ¡Se ahogan! (Se demuestra lo que ocurre).

Puedes moverte para adelante y para atrás cuantas veces quieras pero tienes que seguir las reglas que te di. ¿Dudas? ¿Comenzamos?

Ya que comienza la prueba, se graba la sesión con una video cámara para posteriormente medir las variables. Las variables que se toman en cuenta son:

- 1.- El tiempo total de la prueba.
- 2.- El número de movimientos que se realizan para lograr la meta.
- 3.- Un tipo de error: el que vuele la ranita (este error se denomina "saltos")
- 4.- Otro tipo de error: el que aplaste una ranita a otra (este error se denomina "grande-chico").
- 5.- Las secuencias en que los movimientos se repiten durante la prueba, es decir las series de movimientos que no se dirigen a la meta propuesta (ir hacia el extremo opuesto de la tabla).

Pruebas Neuropsicológicas



• Torre de Hanoi



• Wisconsin Card Sorting Test

Figura 2. Muestra las pruebas neuropsicológicas TOH y WCST

6.4 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE POSITRÓN ÚNICO (SPECT)

En los 10 sujetos control y 10 experimentales se realizó la prueba de SPECT por medio de la siguiente aplicación:

- Retirar los medicamentos con una semana previa a la aplicación del SPECT.
- Aplicación de 5 a 15 mCi IV de Dímero de Acetilcisteinato en reposo en cuarto oscuro

Los sujetos no hacían ninguna tarea, es por ello que se denomina flujo sanguíneo cerebral basal.

- Aplicación de 5 a 15 mCi IV de Dímero de Acetilcisteinato en reposo en cuarto oscuro. Los sujetos no hacían ninguna tarea, es por ello que se denomina flujo sanguíneo cerebral basal.

Por la relevancia del SPECT es que se consideró pertinente realizar las pruebas neuropsicológicas tanto a los niños con TDAH como a los niños del grupo control que fueron sometidos a ese estudio.

En la metodología de la medición del flujo sanguíneo en SPECT, la computadora cuenta el número de píxeles iluminados en la pantalla. El análisis estadístico de este trabajo realizado en los estudios de imagenología se basaron en la prueba no paramétrica de Wilcoxon para estudiar las variables entre grupos pareados de sujetos control y experimentales. Esta prueba mide la magnitud demostrando si esta diferencia es positiva o negativa (Runyon *et al.*, 2000). Además se aplicó la prueba t de Student.

Para el análisis de estos datos utilizamos dos métodos y finalmente comparamos los resultados obtenidos con ambos métodos. En el primer método, se tomó como parámetro el cerebelo como la estructura que se perfunde al 100% y a partir de ahí se compararon las demás estructuras en cuanto a su perfusión sanguínea y se le aplicó la prueba estadística de Wilcoxon. El cerebelo ha sido tomada como base en varios trabajos (v.g. Schmahmann, 1997; Oades, 1998; Paule *et al.*, 2000) por ser considerada una estructura estable. En primera instancia, se tomó el porcentaje de perfusión con respecto al cerebelo, y posteriormente, se establecieron correlaciones entre estructuras cerebrales de cada individuo. Finalmente se aplicó una prueba t de Student para ver las diferencias de los porcentajes entre niños con TDAH y los sujetos control. Por otro lado, para analizar las correlaciones entre las pruebas y entre pruebas y estudios de imagenología se tomaron en cuenta aquellas correlaciones con significancia $p < 0.05$.

Como segundo método, se realizó otro estudio de porcentajes donde se tomó el promedio de perfusión de todas las estructuras cerebrales y se comparó este promedio con la perfusión de cada estructura. Así se puede comprobar con qué porcentaje está contribuyendo cada estructura a la perfusión cerebral total sin suponer que el cerebelo es una estructura estable. Las estructuras que

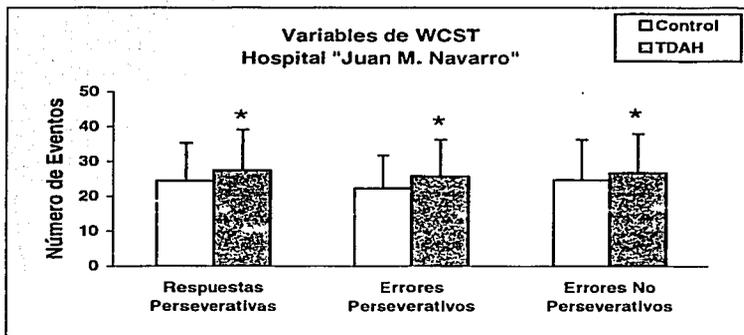
demonstraron diferencias significativas por sus alfas o valores críticos que indican si las diferencias son significativas o no ($p < 0.05$) son representadas en pruebas t de Student y/o en prueba de rangos (diferencias entre el máximo valor y el mínimo).

VII.- RESULTADOS

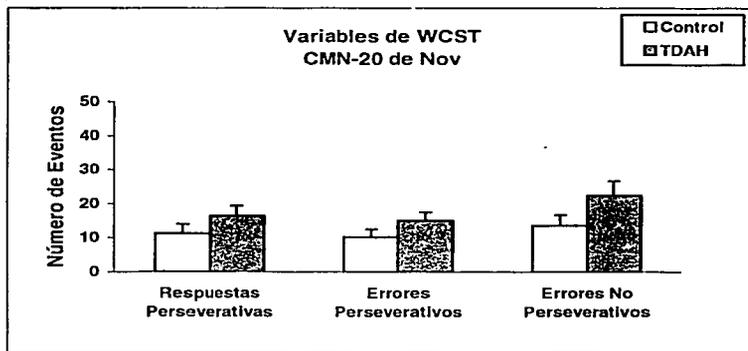
7.1 WISCONSIN CARD SORTING TEST (WCST)

A continuación se presentarán los valores de la prueba neuropsicológica WCST de la estudiante de psicología Mónica Pla que comparan la población experimental y la población control. La primera consta de 43 niños y niñas diagnosticados con TDAH y con varios subtipos del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan M. Navarro" y la segunda comprende sujetos del colegio público "Adamo Pagliani" (Gráficas 1, 3, 5). En ambos grupos se determinaron las diferencias estadísticas significativas mediante el uso de la prueba t de Student. Estas diferencias se denotan por medio de un asterisco en todas las gráficas con una $p < 0.05$. La desviación estándar se denota por medio de las líneas sobre las barras.

Posteriormente de igual manera se presentaran los resultados de la prueba de WCST para la población con TDAH ($n=10$) y controles ($n=10$) del CMN-20 de Noviembre quienes fueron sometidos a la prueba de Tomografía Computarizada por Emisión de Positrón Único (SPECT) (Gráficas 2, 4, 6).

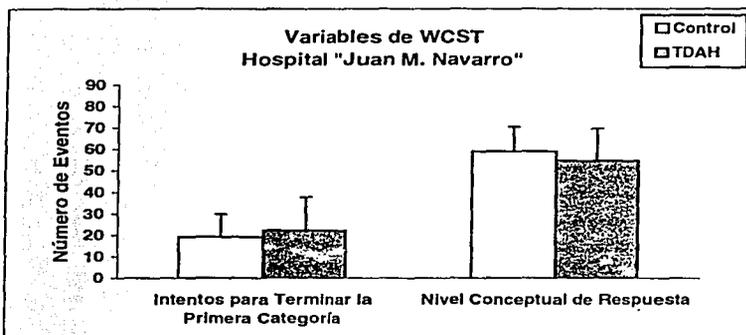


Gráfica 1.

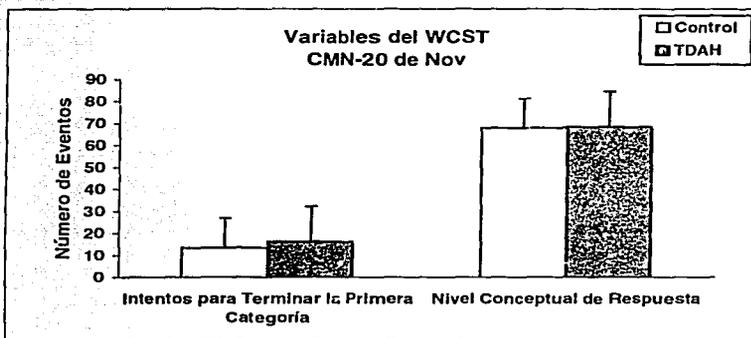


Gráfica 2.

Las gráficas 1 y 2 representan tres de las variables del WCST. El grupo de niños diagnosticados por el Hospital Navarro muestran diferencias significativas con respecto a su control de $p < 0.05$. El grupo diagnosticado en el CMN- 20 de Nov no muestra diferencias significativas con respecto a su grupo control.

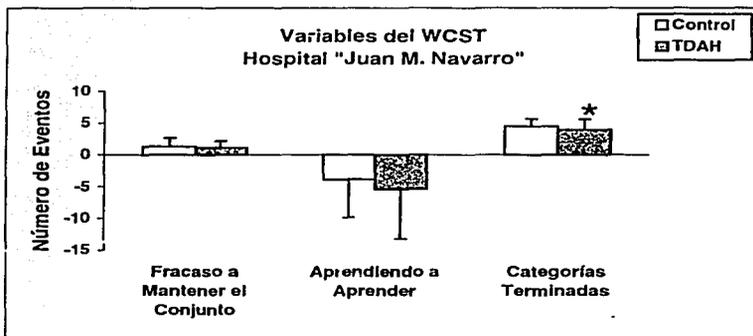


Gráfica 3.

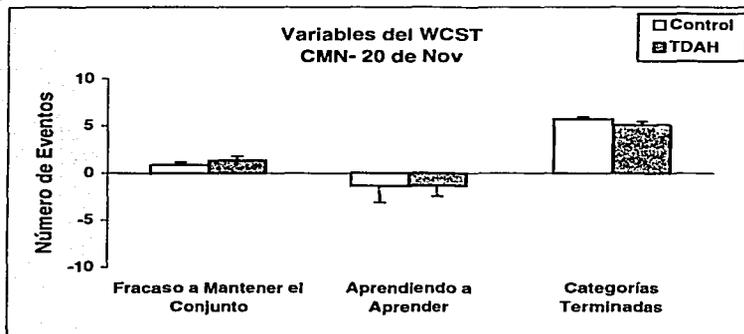


Gráfica 4.

En las gráficas 3 y 4 se representan los valores de los intentos para terminar la primera categoría y nivel conceptual de respuesta de niños control y con TDAH de las poblaciones de la Escuela "Adamo Pagliani" y Hospital "Juan M. Navarro" y el "CMN- 20 de Nov". No se encuentran diferencias significativas con respecto al grupo control en ambas poblaciones.



Gráfica 5.



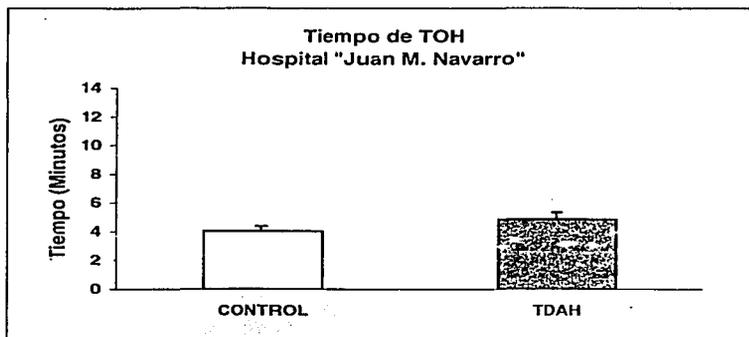
Gráfica 6.

En las gráficas 5 y 6 se representan los valores del fracaso a mantener el conjunto, aprendiendo a aprender y categorías terminadas de niños control y con TDAH de las poblaciones de la Escuela "Adamo Pagliani" y Hospital "Juan M. Navarro" así como del "CMN- 20 de Nov". Solo se encuentra un decremento significativo ($p < 0.05$) en la variable categorías terminadas de la población Juan M Navarro.

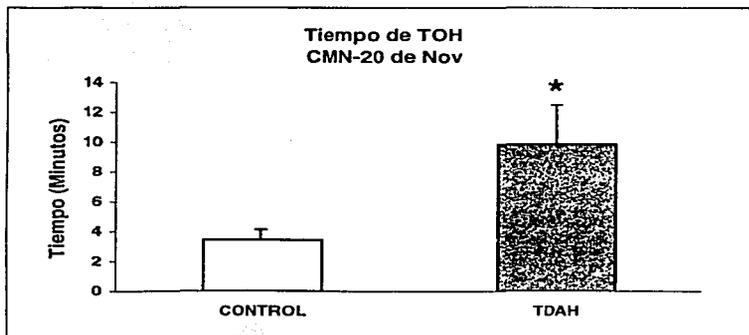
7.2 TORRE DE HANOI (TOH)

A continuación se presentarán los valores de la prueba neuropsicológica TOH de la psicóloga Bernardette Barkeley (Barkeley, 2002) que comparan la población experimental y la población control. La primera consta de 43 niños y niñas diagnosticados con TDAH y con varios subtipos del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan M. Navarro" y la segunda comprende sujetos del colegio público "Adamo Pagliani" (Gráficas 7, 9, 11, 13). En ambos grupos se determinaron las diferencias estadísticas significativas mediante el uso de la prueba t de Student. Estas diferencias se denotan por medio de un asterisco en todas las gráficas con una $p < 0.05$. La desviación estándar se denota por medio de las líneas sobre las barras.

Posteriormente de igual manera se presentaran los resultados de la prueba de TOH para la población con TDAH (n=10) y controles (n=10) del CMN-20 de Noviembre quienes fueron sometidos a la prueba de Tomografía Computarizada por Emisión de Positrón Único (SPECT) (Gráficas 8, 10, 12, 14).

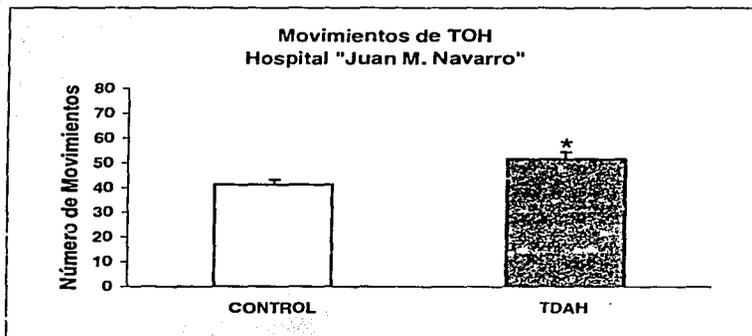


Gráfica 7.

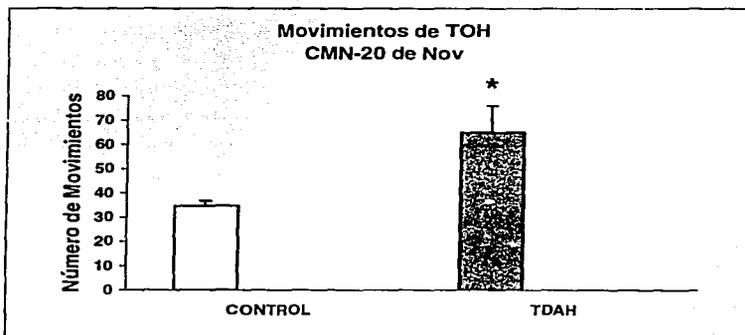


Gráfica 8.

En las gráficas 7 y 8 se representan los valores del tiempo total en la realización de la prueba en las poblaciones de la Escuela "Adamo Pagliani" y Hospital "Juan M. Navarro" así como del "CMN- 20 de Nov". El grupo TDAH del "CMN- 20 de Nov" presenta un incremento significativo ($p < 0.05$) en el tiempo en el que desarrolla la prueba.

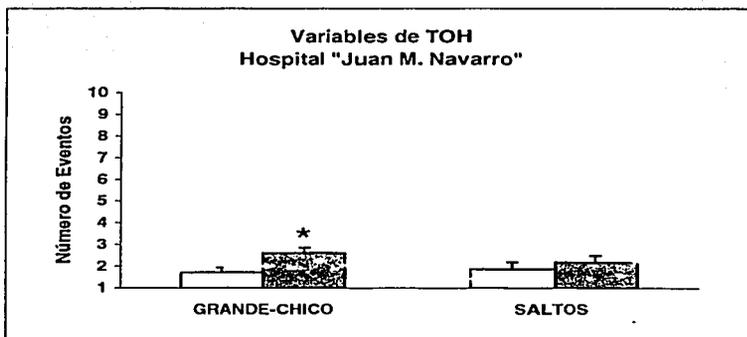


Gráfica 9.

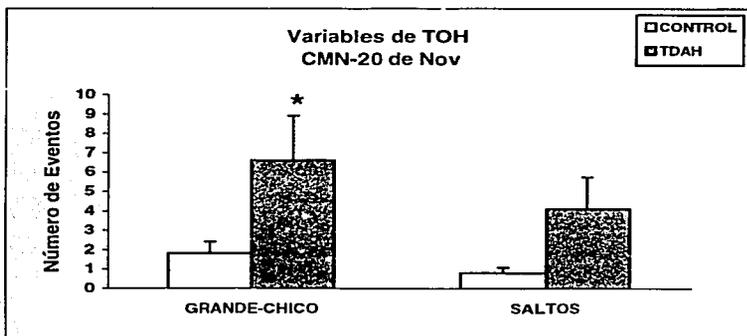


Gráfica 10.

En las gráficas 9 y 10 se representan los valores del número de movimientos totales en la realización de la prueba en las poblaciones de la Escuela "Adamo Pagliani" y Hospital "Juan M. Navarro" así como del "CMN- 20 de Nov". Ambas poblaciones presentan un incremento significativo ($p < 0.05$) en el número de movimientos que ejecutan hasta completar la prueba.

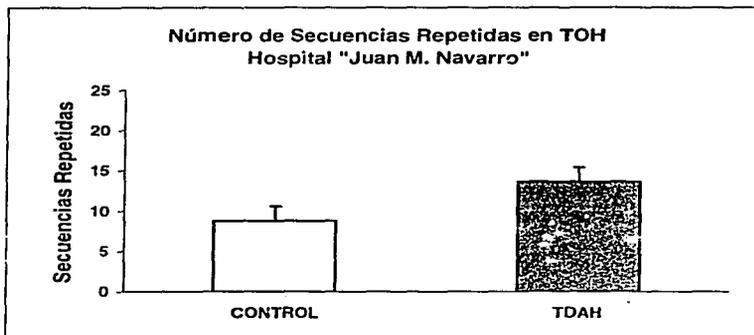


Gráfica 11.

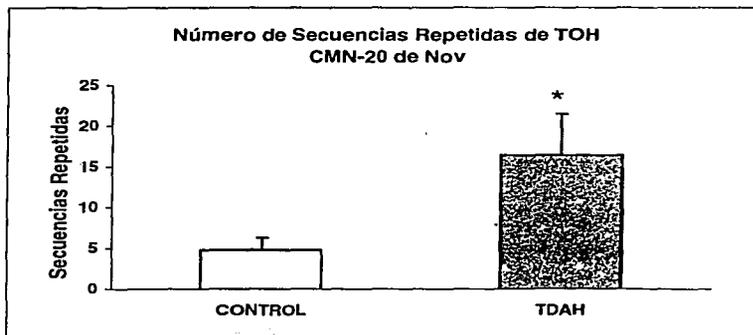


Gráfica 12.

En las gráficas 11 y 12 se representan el tipo de errores que realizaron los sujetos durante la prueba denominados "grande-chico" y "saltos" en las poblaciones de la Escuela "Adamo Pagliani" y Hospital "Juan M. Navarro" así como del "CMN- 20 de Nov". En ambas poblaciones se registra un incremento significativo ($p < 0.05$) en el número de errores, al colocar pieza grande sobre chica.



Gráfica 13.



Gráfica 14.

En las gráficas 13 y 14 se representan los valores del número de secuencias repetidas durante la prueba poblaciones de la Escuela "Adamo Pagliani" y Hospital "Juan M. Navarro" así como del "CMN- 20 de Nov". La población de TDAH del "CMN- 20 de Nov" muestra un incremento significativo ($p < 0.05$) en el número de secuencias repetidas con respecto a su grupo control.

7.3 SPECT

A continuación se presentarán las regiones cerebrales cuyo flujo sanguíneo tuvo diferencias significativas (hipoperfusión) con respecto al resto de las estructuras cerebrales (Figuras 3-5). Éstas se determinaron como el promedio de datos en la población con TDAH al compararlos con la población de los controles. Se realizó la prueba de Wilcoxon y posteriormente una *t* de Student (apartado 6.4) nuevamente con una $p < 0.05$. El médico dividió los lóbulos en nueve partes para captar la mayor cantidad posible de corteza. Tomó los lóbulos frontal, parietal, occipital, temporal y los ventrículos, tálamo e hipotálamo. Los lóbulos fueron divididos en alto, medio y bajo de manera coronal y anterior, medio y posterior de manera sagital. La computadora toma a partir de ahí, por medio de un mapa predeterminado, las regiones cuyos pixeles muestran perfusión sanguínea al presentar el marcador y cuenta los pixeles. Estos pixeles son los datos con los cuales se realizan las pruebas estadísticas.



Figura 3. Se muestra el lóbulo parietal derecho que se tomó para hacer el análisis encontrándose en este caso hipoperfusión. A pesar de que las divisiones del lóbulo se realizaron sin tomar estructuras anatómicas como referencia, en este caso se puede observar que el punto de partida es la parte inferior del giro temporal superior y la fisura de Silvio y del *ramus* (Woolsey 1998). Esta parte hipoperfundida de color rosa mexicano se denominó parietal medio anterior (PARMEAN).



Figura 4. Se muestra los lóbulos prefrontales y occipitales derechos que se tomaron para hacer el análisis encontrándose en ambos casos hipoperfusión. A pesar de que las divisiones del lóbulo se realizaron sin tomar estructuras anatómicas como referencia, en este caso se puede observar que el punto de partida es el giro frontal superior y del lóbulo occipital, el giro lateral (Woolsey, 1998). Las estructuras se denominaron prefrontal alto anterior (PREALAN), prefrontal medio posterior (PREMEPO), ambos de color azul y occipital medio posterior (OCCMEPO) y occipital bajo medio (OCCBAME), ambos de color verde.

Tabla 6 Diferencias de Perfusión en Estructuras Cerebrales del Lado Derecho

ESTRUCTURA	POBLACION	CONTROL	TDAH	DIFERENCIA
OCCBAME	10	134.4	105.5	29.0
PREMEPO	10	118.8	90.9	27.8
PREALAN	10	122.2	95.0	27.2
OCCMEPO	10	138.2	111.0	27.2

Tabla 6. Las diferencias estadísticas de hipoperfusión cerebral fueron calculadas con base al cerebro considerándolo como 100% de perfusión.

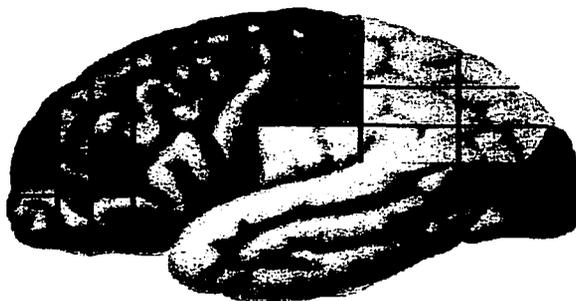


Figura 5. Se muestran los lóbulos prefrontal izquierdo (azul) y parietal izquierdo (rojo) que se tomaron para hacer el análisis encontrándose ambos casos hipoperfusión. A pesar de que las divisiones del lóbulo se realizaron sin tomar estructuras anatómicas como referencia, en este caso se puede observar que el punto de partida es el giro frontal superior y para el lóbulo parietal, el giro precentral y la Fisura de Silvio (Woolsey 1998). Las estructuras se denominaron prefrontal alto anterior (PREALAN), prefrontal medio posterior (PREMEPO), parietal alto anterior (PARALAN), parietal medio anterior (PARMEAN).

Tabla 7 Diferencias de Perfusión en Estructuras Cerebrales del Lado Izquierdo

ESTRUCTURA	POBLACIÓN	CONTROL	TDAH	DIFERENCIA
PREMEPO	10	117.1	87.9	29.2
PREALAN	10	117.1	88.1	28.9
PARALAN	10	124.8	97.6	27.1
PREMEAN	10	121.1	94.1	27.1

Tabla 7. Las diferencias estadísticas de hipoperfusión cerebral fueron calculadas con base al cerebelo considerándolo como 100% de perfusión.

A continuación se presentan en la Tabla 8 los resultados del segundo método de medición del flujo sanguíneo cerebral usando la técnica del SPECT. Se tomó el promedio de perfusión de todas las estructuras cerebrales y se comparó este promedio con la perfusión de cada estructura.

Tabla 8. Porcentajes de SPECT en TDAH

	Cerebelo (Derecho)	PARBAAN (Derecho)	PREMEPO (Derecho)	PARMEAN (Izquierdo)	PREALAN (Izquierdo)
Alpha t de Student	-----	-----	-----	0.007	0.006
Alpha de Rangos	0.041	0.041	0.024	0.005	-----

Nota: Las regiones que se muestran son aquellas con diferencia significativa con $p < 0.05$.

Clave: PARBAAN- Parietal bajo anterior
 PREMEPO- Prefrontal medio posterior
 PARMEAN- Parietal medio anterior
 PREALAN- Prefrontal alto anterior

7.4 CORRELACIÓN ENTRE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS Y ENTRE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS Y EL SPECT

7.4.1. Pruebas neuropsicológicas

A continuación se presentan las correlaciones significativas entre las pruebas neuropsicológicas (WCST y TOH) de niños con TDAH y los sujetos control con $p < 0.05$ en la Tabla

9.

Tabla 9. Correlaciones Significativas entre Pruebas Neuropsicológicas

Niños con TDAH (Experimentales)	
Variables de las Pruebas	R²
Resp. Perseverativas vs. Errores Perseverativos	0.9803
Nivel Concep. de Resp. vs. Cat. Terminadas	0.6078
Movs. vs. Secs. Repetidas	0.8605
Movs. vs. Grande-Chico	0.6039
Movs. vs. Salta	0.4925
Niños sin TDAH (Controles)	
Variables de las Pruebas	R²
Resp. Pers. vs. Errores Perseverativos	0.9861
Movs. vs. Secuencias Repetidas	0.6477

Nota: Las regresiones que se muestran son aquellas con diferencia significativa con una $p < 0.05$.

CLAVE:

Resp. Perseverativas: Respuestas Perseverativas

Nivel Concep. De Resp: Nivel Conceptual de Respuesta

Cat. Terminadas: Categorías Terminadas

Movs.: Movimientos

Secs. Repetidas: Secuencias Repetidas

7.4.2. Pruebas neuropsicológicas con SPECT

A continuación se presentan las correlaciones significativas ($p < 0.05$) entre la prueba neuropsicológica de WCST y el estudio de imagenología (SPECT) (Tabla 10). No se encontraron correlaciones entre TOH y regiones cerebrales.

Tabla 10. Correlaciones Significativas entre WCST y SPECT

Niños sin TDAH (Control)	
Dimensiones del WCST	Región Cerebral
Intentos por Terminar la Primera Categoría	Lóbulos Parietal y Occipital
Aprendiendo a Aprender	Lóbulos Frontal y Parietal

No se encontraron correlaciones significativas para niños con TDAH.

VIII.- DISCUSIÓN

En esta tesis se demostró que los niños y niñas con TDAH de la población del hospital "Juan M. Navarro" tuvieron diferencias significativas en variables de la prueba neuropsicológica WCST con respecto a los sujetos control. Las diferencias se encontraron en las variables de respuestas perseverativas, en errores perseverativos, errores no perseverativos así como en categorías terminadas (gráficas 1, 3, 5). En el caso de la población del CMN-20 de Noviembre no se encontraron estas diferencias (gráficas 2, 4, 6).

Los niños con TDAH de la población del hospital "Juan M. Navarro" tuvieron diferencias significativas en la prueba neuropsiológica TOH con respecto a los sujetos control en variables como el número de movimientos, y grande-chico, es decir, veces que una pieza grande va sobre una más chica (gráficas 9 y 11). Estas diferencias se observaron también en la población del CMN-20 de Noviembre aunadas al número de secuencias repetidas, tiempo total en resolver la prueba y en el número de secuencias repetidas. En ambas pruebas las variables se mostraron con valores más altos en niños con TDAH en ambas poblaciones (gráficas 1-14) excepto en categorías terminadas y fracaso a mantener el primer conjunto (gráficas 5 y 6).

Se observó que en la prueba de SPECT los niños y niñas con TDAH mostraron diferencias de flujo sanguíneo con respecto a sujetos control en las siguientes áreas: parietal medio anterior izquierdo y derecho y parietal alto anterior izquierdo (figura 3 y 5, tabla 7), prefrontal alto anterior derecho e izquierdo y prefrontal medio posterior derecho e izquierdo (figura 4 y 5, tablas 6 y 7) y occipital medio posterior y occipital bajo medio derechos (figura 4, tabla 6).

En niños y niñas con TDAH no se encontraron correlaciones significativas entre pruebas neuropsicológicas y SPECT. En sujetos control (tabla 10) se encontraron las siguientes correlaciones significativas entre WCST y SPECT:

Intentos por Terminar la Primera Categoría vs. Lóbulos Parietal y Occipital

Aprendiendo a Aprender vs. Lóbulos Frontal y Parietal

No hay coherencia de respuestas o patrón definido en los resultados de las pruebas neuropsicológicas en niños con TDAH. En cambio en el grupo control si se tiene un patrón definido. Es por ello que se cuentan con correlaciones positivas y negativas respectivamente.

Pruebas Neuropsicológicas en este Estudio

Los resultados del estudio de pruebas neuropsicológicas en la población del hospital "Juan M. Navarro" concuerda con la literatura. La población del CMN-20 de Nov. no concuerda con estos datos y esto se puede deber a varias causas entre ellas la pequeña población con la que se trabajó (n=10 contra n=43). Por otro lado, la versión de WCST que se aplicó en el Hospital "Juan M. Navarro" fue el manual mientras que en el CMN - 20 de Nov. se aplicó la versión computarizada.

Pruebas Neuropsicológicas en Pacientes de Lóbulo Frontal

Varios autores han mostrado que las deficiencias más notorias que muestran en WCST pacientes del lóbulo frontal son las pocas categorías que terminan y el mayor número de errores perseverativos. Milner en 1963 discute que los pacientes frontales perseveran por su inhabilidad de sobreponerse a estímulos reforzados anteriormente. Shallice *et al.* en 1986 por su parte argumentan que estos pacientes tienen una deficiencia en tratar de ubicar y supervisar su atención. Al estudiar una población de pacientes con lesiones de la corteza prefrontal, Milner utilizó el WCST donde observó que pacientes que tenían lesiones en corteza prefrontal dorsolateral tenían muchos más errores (sobre todo de perseverancia) y completaban menos categorías. Al comparar los resultados de esta población con poblaciones cuyas lesiones se ubicaban en otras áreas de la corteza, pudo concluir que la corteza prefrontal dorsolateral esta zona está ligada a errores de perseverancia (Farah, 2000).

Estas son precisamente las deficiencias que se encuentran en sujetos con TDAH por lo que se considera que podrían ser estudiados por métodos que se utilizan para estudiar a pacientes de lóbulo frontal. Al no enfocar su atención en la retroalimentación que se les da para hallar por medio de pruebas de ensayo y error categorizar correctamente estímulos, logran terminar menos categorías y tener más errores perseverativos. Estas habilidades pueden formar parte de las funciones ejecutivas, funciones medidas por estas pruebas de WCST y TOH, sensibles al funcionamiento del lóbulo frontal. Sin embargo, no sólo se puede atribuir al lóbulo frontal estas funciones puesto que como se explicó anteriormente, es una estructura que recibe y manda estímulos por medio de un cableado complejo al resto de la corteza.

En la vida diaria, estos impedimentos pueden causar muchos estragos desde el poner en peligro sus vidas al no tener la habilidad de inhibir respuestas impulsivas sin pesar las consecuencias de sus actos por lo que pueden involucrarse en actividades de alto riesgo. En sus actividades educativas, laborales, sociales, de esparcimiento tienen dificultades de poder seguir una estructura o instrucciones así como abstraer cualquier tipo de información y poder categorizarla. Es por ello que al estar inmersos en una cultura con reglas, requieren de un ambiente altamente estructurado para poder incorporarse a ésta.

Por otro lado Baddeley en 1986 argumenta que la causa de los problemas que presentan pacientes del lóbulo frontal en la solución del WCST se debe a una deficiencia de la memoria de trabajo. De acuerdo a él, la deficiencia es el componente ejecutivo central de la memoria de trabajo que realiza operaciones mentales y controla otros sitios de memoria de trabajo. Aunque también el sistema ejecutivo central defectuoso puede dar como resultado las mismas deficiencias. Las perseverancias que se encuentran en el modelo de Baddeley son un claro ejemplo de las deficiencias del sistema ejecutivo central (Grafman *et al.*, 1995).

Desde varios frentes como son: la inhabilidad enfocar la atención, inhibir respuestas impulsivas, medir las consecuencias de sus actos, de llevar a cabo funciones ejecutivas; el

deficiente funcionamiento de la memoria de trabajo, entre otros, se pueden estudiar las deficiencias cognitivas medidas en pruebas neuropsicológicas en pacientes con TDAH.

Imagenología Cerebral en Niños con TDAH

En el presente estudio, los resultados de SPECT en niños y niñas con TDAH confirman los resultados que han sido reportados en la literatura. Amen y Carmichael en 1997 reportan resultados de un estudio con SPECT que un 65% de los niños TDAH sin medicamentos muestran una hipoperfusión frontal sobretodo izquierda bajo estrés intelectual al compararlos contra un 5% de hipoperfusión en las mismas áreas en sujetos control. El 34% de los niños con TDAH no suprimen la actividad prefrontal con el estrés intelectual y el 63% baja la actividad prefrontal en reposo sobretodo del lado izquierdo. Estos resultados de asimetría podrían confirmar los estudios donde se observó una asimetría marcada en el volumen de los hemisferios cerebrales en niños y niñas con TDAH reportados entre por Paule *et al.*, 2000. Los resultados obtenidos por Amen y Carmichael coinciden con los obtenidos con Jaeger en 1993.

Nuevamente se mencionará brevemente a continuación las funciones en las que se han visto involucradas distintas áreas cerebrales. El lóbulo frontal se relaciona con la planeación de acciones futuras y el control de movimientos, funciones en las que tienen deficiencias niños y niñas con TDAH. Por su parte, el lóbulo parietal está involucrado en tareas de sensación somática y en la formación de imágenes corporales que se relacionan con el espacio extrapersonal. Aunque no se ha reportado mucho en la literatura sobre este aspecto, cada vez más se han relacionado síntomas de TDAH con el funcionamiento del lóbulo parietal (Aman *et al.*, 1998). El lóbulo temporal media funciones auditivas y visuales así como atención e impulsividad (Oades, 1999) entre otras. También participa en la memoria y emociones. Por último, el lóbulo occipital está involucrado en la regulación de la vista entre otras tareas. Autores como Cameron *et al.* (1995) reportan una deficiencia en la atención visuoespacial en sujetos con TDAH.

En la corteza prefrontal se miden las consecuencias de actos donde se debe de planear y organizar de acuerdo a ello así como seleccionar respuestas motoras apropiadas. Además está involucrado en la generación de metas, mantener representaciones de información para una meta y seleccionar las representaciones como una función del valor esperado para el organismo. Se podría decir que es la estructura donde se llevan a cabo conductas como juicio, planeación del futuro, organización temporal de eventos del pasado para poder realizar acciones a futuro, automonitoreo así como inhibición de conductas impulsivas. El hipotálamo se ha visto que está involucrado en la regulación de emociones (un aspecto deficiente en sujetos con TDAH por la falta de inhibición), de saciedad de hambre y sed.

Aunque se explicó anteriormente a grandes rasgos en qué están involucradas principalmente las distintas áreas cerebrales, no puedo asignarle las deficiencias observadas en las pruebas neuropsicológicas sólo a esas áreas que mostraron una baja actividad metabólica. Estas estructuras podrían también responder a estímulos de otras áreas que modulan su actividad. Además, el SPECT midió la actividad metabólica basal, es decir, la actividad cerebral mientras el sujeto estaba en reposo, no realizaba ninguna actividad. Si fuera una medición funcional, se podrían relacionar con mayor facilidad el metabolismo de cierta área con la realización de una tarea que puede medir una habilidad determinada. Sin embargo, con este estudio de psicología experimental, no puedo afirmar que el SPECT se pueda utilizar como una herramienta en el diagnóstico de este trastorno.

Imagenología Cerebral en Funciones Ejecutivas

La ubicación y extensión de una lesión anatómica de la corteza cerebral parecen estar relacionados con la severidad y el patrón de deficiencias en la conducta. Las técnicas de imagenología actuales permiten visualizar disfunciones cerebrales imperceptibles por los métodos de análisis tradicional de lesiones anatómicas típicas como es el caso del SPECT. Éstos son

evidentes al examinar la variabilidad normal en medidas neuroanatómicas y al seguir patrones de deficiencias de la conducta (Lister y Weingartner, 1991).

En trabajos de imagenología, Klorman *et al.* en 1999 sugieren que las regiones orbitales prefrontales están involucrados en la inhibición de la conducta, la prefrontal dorsolateral en la memoria de trabajo y en la inhibición y resistencia a la distracción (Farah, 2000). Estos hallazgos apoyan la teoría que supone que la atención funciona como un sistema con diferentes componentes relacionados a diferentes bases anatómicas o fisiológicas (Grafman *et al.*, 1995).

Si se tiene hipoperfusión en la corteza prefrontal, se puede perder la inhibición que normalmente controla la corteza frontal dando conductas hiperactivas, impulsivas e inatentas. Sin embargo, a pesar de que Amen y Carmichael en 1997 encontraron una disfunción del lóbulo temporal que parecía sorprendente, cada vez más se relaciona la patología temporal a la conducta anormal. Es por ello que siguen discutiéndose mucho las bases anatómicas del TDAH. En esta tesis se observaron bajos flujos sanguíneos en ciertas áreas del cerebro como son el lóbulo temporal, occipital y prefrontal.

Imagenología y Pruebas Neuropsicológicas en Pacientes de Lóbulo Frontal

Klorman *et al.* (1999) reporta que estudiaron adultos y niños con lesiones cerebrales y la extensión de la involucración frontal observada en imagenología de resonancia magnética (MRI) se correlaciona con los errores observados en la torre de Hanoi y la Torre de London (un tipo de variante de la TOH). En los resultados obtenidos en esta tesis se observan diferencias significativas entre pacientes con TDAH y sujetos control (siendo los valores de pacientes con TDAH más altos) en variables como el número de movimientos, veces que una pieza grande va sobre una más chica (grande-chico), número de secuencias repetidas, tiempo total en resolver la prueba y en el número de secuencias repetidas. Errores como "grande - chico" equivalen al no seguir instrucciones, al violar reglas que fueron explicadas antes de comenzar la prueba. Si el número de movimientos,

secuencias repetidas y tiempo en ejecutar la prueba son altos, el sujeto no logró planear una estrategia adecuada para resolver eficazmente el reto. Una vez más se pone a prueba las funciones del lóbulo frontal, las deficiencias de sujetos con TDAH. Sin embargo, en esta tesis de psicología experimental no puedo afirmar que estas pruebas neuropsicológicas determinen el diagnóstico de este trastorno.

Otros estudios donde también se relacionaron el flujo sanguíneo cerebral regional frontolateral con función motora, percepción y funcionamiento cognitivo son los de Gustafsson *et al.*, 2000). Como consecuencia de cambios de flujo sanguíneo cerebral sobretodo en zonas frontales, se han observado en varios trabajos síntomas de esquizofrenia con desórdenes de pensamiento. En la imagenología de pacientes esquizofrénicos así como en varios pacientes con TDAH, existe una hipofunción prefrontal. Cuando los pacientes esquizofrénicos realizan el WCST, hay una disminución en el flujo sanguíneo en el área frontal a comparación de los sujetos control. Sin embargo si se le presenta un premio al paciente al llevar a cabo la tarea, el flujo sanguíneo en esa área aumenta considerablemente por lo que se sugiere que existe una dificultad para activar bien estas áreas en este padecimiento lo cual también se ha observado en pacientes con TDAH. Weinberger en 1988 muestra hipoperfusión prefrontal al llevar a cabo la tarea del WCST en pacientes con daño en el lóbulo frontal y Andreasen *et al.* en 1992 y Richard *et al.*, 1997 muestran algo similar en el estudio de una modificación de la TOH (Bustini *et al.*, 1999).

Correlaciones entre Pruebas Neuropsicológicas y SPECT

En el presente trabajo no se encontró una correlación entre la prueba de TOH y las áreas del cerebro estudiadas de niños y niñas con TDAH lo cual corrobora los hallazgos de Grafman *et al.* (1995) quienes han reportado una mínima correlación entre pruebas sensibles a lesiones frontales. Mucha de la literatura se basa en imagenología funcional, es decir el sujeto está realizando una tarea. Sin embargo, como se explicó anteriormente en el caso de este trabajo, el estudio de

imagenología es de metabolismo basal. No puede verse la maquinaria en funcionamiento mientras se realizan las tareas cognitivas por lo que no se puede indicar directamente con mayor certidumbre el metabolismo de ciertas con el desempeño de ciertas tareas que miden habilidades determinadas.

Existen variables experimentales que deben de ser mencionadas ya que pudieron haber influido en los resultados obtenidos. Dichas variables son el hecho de que se realizó el estudio de SPECT dos años antes de realizar las pruebas neuropsicológicas por lo que los resultados obtenidos son de diferentes etapas de desarrollo físico y cognitivo de los niños. Estos aspectos también se pueden observar al hacer notar la diferencia de las edades de los niños y niñas con TDAH con sus respectivos sujetos control que en algunos casos es de más de dos años. Sin embargo en la prueba no paramétrica de Wilcoxon, se comparó toda la población TDAH del CMN-20 de Noviembre contra todos sus controles y los sujetos fueron pareados en base a sexo por la dificultad de encontrar controles de las mismas edades y dispuestos a realizar las pruebas.

IX.- CONCLUSIONES

En la presente tesis se logró demostrar deficiencias en pruebas neuropsicológicas así como un decremento en el flujo sanguíneo que concuerda con la literatura. Además se encontraron correlaciones entre pruebas e imagenología que también concuerda con la literatura. Sin embargo se contaron con varias variables que podrían explicar la obtención de resultados diferentes en las distintas poblaciones como el del número de individuos de los grupos de estudio, el hecho de que la prueba de WCST se realizó en diferentes versiones en las diferentes poblaciones. Por otro lado la diferencia de edades entre sujetos control y de estudio para el SPECT refleja distintas etapas de desarrollo cognitivo. De igual manera el espacio de tiempo en que se realizó el estudio de SPECT y las pruebas neuropsicológicas podría dar diferencias en el desarrollo físico e intelectual de los sujetos experimentales y control. Sin embargo estos resultados coincidieron en la mayor parte con los hallazgos reportados en la literatura. No obstante, a partir del estudio de esta tesis, puedo concluir que el uso del SPECT y pruebas neuropsicológicas como las utilizadas aquí no pueden ser utilizadas en el diagnóstico de TDAH. Sin embargo, al avanzar en el conocimiento se podrá definir qué técnicas son las más adecuadas para detectar y diagnosticar este trastorno.

Se podría decir que aún falta mucho por estudiar en el TDAH para poder definir con exactitud el padecimiento y deficiencias cognitivas así como la anatomía involucrada que puede encontrarse lesionada. Es por ello que se requiere realizar más estudios de psicología experimental como el caso de esta tesis. De esta manera, sobre las bases de este tipo de investigaciones se podrá diagnosticar de una manera objetiva y no tan subjetiva como se ha estado haciendo desde que se describió el trastorno. Por otro lado, falta aún mucho estudio en el área de las neurociencias y en específico en el área de la neuropsicología para poder entender los mecanismos que han sido alterados en distintos trastornos como el TDAH.

Un gran problema en este trastorno es el diagnóstico subjetivo que se lleva a cabo. El 50% de los pacientes referidos a psiquiatras y neuropsicólogos pediátricos están relacionados a TDAH. Al cambiar las descripciones en el diagnóstico del DSM-III al IV subió la población de TDAH de 15-57% sobretodo en los varones. La prevalencia puede deberse a inconsistencias en criterios de diagnóstico (DSM-IV contra el ICD-10) y se cree que del 2-9.5% de la población referidos a los psiquiatras son TDAH (Hale *et al.*, 2000). Paule *et al.* (2000) argumentan también que si se siguieran al pie de la letra el DSM-IV para el diagnóstico de TDAH, se tendrían dos o tres veces más el 3-5% de la población infantil de edad escolar con TDAH.

Aún existen discrepancias entre autores sobre la clasificación del TDAH, por lo que se dificulta aún más el criterio de diagnóstico para encontrar una escala unificada. Houghton *et al.* (1999) consideran que cualitativamente hay dos desórdenes más que subtipos de TDAH que pueden darse por una inhibición conductual pobre o problemas de atención no específicos (como pobre atención selectiva o enfocarla). No existen diferencias de género ni de funciones ejecutivas. Lo que caracteriza a los pacientes de TDAH, según estos autores, es la falta de inhibición de respuesta (impulsividad) y no la inatención.

Basados en la literatura citada, se podría concluir que en la actualidad se espera poder utilizar la tecnología de imagenología entre otras para poder atacar los problemas de diagnóstico de este trastorno. Estudios que utilizan el PET en pacientes de TDAH permite ver los transportadores de dopamina y esto permite utilizar estas mediciones como una gran ayuda para el tratamiento por medio de drogas en los TDAH. Estudios similares hicieron el equipo de Krause (2000) abriendo nuevas esperanzas para este trastorno y otros que involucren áreas que se creen que están involucradas en éste como es el caso de la esquizofrenia.

X.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aman CJ, RJ Roberts, BF Pennington. (1998) A Neuropsychological Examination of Underlying Deficit in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Frontal Lobe Versus Right Parietal Lobe Theories. *Developmental Psychology*. 34 (5): 956-969.
- 2.- Amen DG, Carmichael BD. (1997) High-Resolution Brain SPECT Imaging in ADHD. *Annals of Clinical Psychiatry*. 9 (2):281-6
- 3.- Ahonniska J, T Ahonen, T Aro, H Lyytinen. (2000) Suggestions for Revised Scoring of the Tower of Hanoi Test. *Psychological Assessment*. 7 (3): 311-320
- 4.- Ajuriaguerra de J. (1997) *Manual de Psiquiatría Infantil*. 4a edición. Toray-Mason SA. Barcelona España.
- 5.- Baddeley, A.D. (1986) *Working Memory*. Clarendon Press. Oxford.
- 6.- Barquette Bernadette. (2002) Tesis de Licenciatura de la Carrera de Psicología. Universidad Anáhuac.
- 7.- Barkley Russell A. (1997) Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD. *Psychological Bulletin*. 1997; 121 (1): 65-94
- 8.- Baynes K, JC Eliassen, HL Lutsep, MS Gazzaniga. (1998) Modular Organization of Cognitive Systems Masked by Interhemispheric Integration. *Science*. May. 280. www.sciencemag.org
- 9.- Benjafield JG. (1992) *Cognition*. Prentice-Hall. U.S.A.
- 10.- Berger A, MI Posner. (2000) Pathologies of Brain Attentional Networks. *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 24: 3-5
- 11.- Bustini M, P Stratta, E Daneluzzo, R Pollice, P Prosperini, A Rossi. (1999) Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia problem-solving capacity and clinical correlates. *Journal of Psychiatric Research*. 33: 285-290
- 12.- Cameron CS, P Krener, M Chaderjian, D Northcutt, V Wolfe. (1995) Asymmetrical Visual-Spatial Attentional Performance in ADHD: Evidence for a Right Hemisphere Deficit. *Biological Psychiatry*. 37: 789-797
- 13.- Caraballo RH, Yeppez II, Cersósimo RO. (1998) Trastorno de la Atención con Hiperactividad. *Rev. Ecuat. Neurol*. 8:51-55
- 14.- Carter CS, P Krener, M Chaderjian, C Northcott, V Wolfe. (1995) Asymmetrical Visual-Spatial Attentional Performance in ADHD: Evidence for a Right Hemispheric Deficit. *Biol. Psychiatry*. 37:789-797
- 15.- Carter R. (1998) *El Nuevo Mapa del Cerebro*. RBA Ediciones de Librerías SA. Barcelona, España.

- 16.- Casey BJ, FX Castellanos, JD Giedd, WL Marsh, SD Hamburger, AB Shubert, YC Vauss, AC Vaituzis, DP Dickstein, SE Sarfatti, JL Rapoport. (1997) Implication of Right Frontostriatal Circuitry in Reponse Inhibition and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* March 36(3):374-383
- 17.- Castellanos FX. (1997) Neuroimaging of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America.* April 6 (2): 383-411
- 18.- Cook EH Fr, Stein MA, Krasowski MD, et al. (1995) Association of Attention-Deficit Disorder and the Dopamine Transporter Gene. *Am J Hum Genet.* 56: 993.
- 19.- Dougherty DD, AA Bonab, TJ Spencer, SL Rauch, BK Madras, AJ Fischman. (1999) Dopamine Transporter Density in Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The Lancet.* December; 354: 2132-2133
- 20.- Ernst M, AJ Zametkin, JA Matochit, D Pascualvaca, PH Jons, RM Cohen. (1999) High Midbrain [¹⁸F] DOPA Accumulation in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* August;156(8): 1209-1215
- 21.- Fackowiak SJR, KJ Friston, CD Frith, RJ Dolan JC Maziotta. (1997) *Human Brain Function.* Academic Press. San Diego Calif. U.S.A.
- 22.- Farah MJ, TE Feinberg Eds. (2000) *Patient-based Approaches to Cognitive Neuroscience.* MIT Press. U.S.A.
- 23.- Feldman RS, JS Meyer, LF Quenzer. (1997) *Principles of Neuropsychopharmacology.* Sinauer Associates Inc. Publishers. Sunderland Mass. USA. pp 557-558
- 24.- Filipek PA, M Semrud Chikeman, RJ Steingard, PF Renshaw, DN Kennedy, J Biederman. (1997) Volumetric MRI Analysis Comparing Subjects having Attention-Deficit Hyperactivity Disorder with Normal Controls. *Neurology.* 48: 589-601
- 25.- Fleuret F, E Brunet. (2000) DEA: An Architecture for Goal Planning and Clasification. *Neural Computation.* 12: 1987-2008
- 26.- Gazzaniga MS, RB Ivry, GR Mangun. (1998) *Cognitive Neuroscience. The Biology of the Mind.* WW Norton and Company. NY. U.S.A.
- 27.- Gazzaniga MS (editor). (2000) *The New Cognitive Neurosciences* (second edition). MIT Press. Cambridge Mass. EUA.
- 28.- Goel V, J Grafman. (1995) Are the Frontal Lobes Implicated in "Planning" Functions? Interpreting Data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia.* 33 (5): 623-42
- 29.- Goldberg TE, JA Saint-Cyr, DR Weinberger. (1990) Assessment of Procedural Learning and Problem Solving in Schizophrenic Patients by Tower of Hanoi Type Tasks. *Journal of Neuropsychiatry.* 2 (2): 165-73
- 30.- Goldman-Rakic PS. (1987) Circuitry of Primate Prefrontal Cortex and Regulation of Behavior by Representational Memory in *Handbook of Physiology- The Nervous System:* 373-417. American Physiological Society. Washington, D.C. E.U.A.

- 31.- Grafman J., KJ Holyoak, F Boller Eds. (1995) Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences* Vol.769
- 32.- Gustafsson P, Thernlund G, Ryding E, Rosen I, Cederblad M. (2000) Associations between cerebral blood-flow measured by single photon emission computed tomography (SPECT), electroencephalogram (EEG), behaviour symptoms, cognition and neurological soft signs in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) *Acta Paediatrica*. 89:830-5
- 33.- Gutiérrez MJ, M Gutiérrez Cadena. (1997) El niño con trastornos de déficit de atención e hiperactividad (primera parte). *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. Mayo Junio; 6(35): 280-285
- 34.- Gutiérrez MJ, M Gutiérrez Cadena. (1997) El niño con trastornos de déficit de atención e hiperactividad (segunda parte). *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. Septiembre-Octubre; 7(37):10-16
- 35.- Hale TS, AR Hariri, TT McCracken. (2000) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Perspectives from Neuroimaging. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 6: 214-219
- 36.- Holmes O. (1990) *Human Neurophysiology. A Student Text*. Unwin Hyman. London. U.K.
- 37.- Houghton SG, J Douglas, K West, M Whiting, S Wall, L Langsford, L Powell, A Carroll. (1999) Differential Patterns of Executive Function in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder According to Gender and Subtype. *Journal of Child Neurology*. December; 14 (12): 801-805
- 38.- James W. (1890) *The Principles of Psychology*. Holt. New York
- 39.- Johnston RB. (1991) *Attention deficits, learning disabilities and Ritalin. A Practical Guide*. 2nd Edition. Chapman and Hall. U.S.A.
- 40.- Jones M. (2000) *Cómo Identificar y Ayudar a Niños Hiperactivos*. Selector SA de CV. México.
- 41.- Kaplan HI, BJ Sadock, R Cancro. (1989) *Tratado de Psiquiatría*. Salvat Editores, SA. Barcelona, España
- 42.- Kandel ER, JH Schwartz, TM Jessell (2000) *Principles of Neural Science*. 4th edition McGraw Hill. U.S.A.
- 43.- Keaton RK, GJ Chelune, JL Talley, GG Kay, G Curtiss. (1993) *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources Inc. U.S.A
- 44.- Kempron S, A Vance, P Maruff, E Luk, J Costin, C Pantelis. (1999) Executive Function and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Stimulant Medication and Better Executive Function Performance in Children. *Psychological Medicine*. 29: 527-538
- 45.- King JA, RA Barkley, Delville Y, Ferris CF. (2000) Early Androgen Treatment Decreases Cognitive Function and Catecholamine Innervation in an Animal Model of ADHD. *Behavioral Brain Research*. Jan 107;(1-2):35-43

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 46.- Klorman R, Hazel-Fernández, SE Shaywitz, JM Fletcher, KE Marchionis, JA Holahan, KK Stuebing, BA Shaywitz. (1999) Executive Functioning Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder are Independent of Oppositional Defiant or Reading Disorder. *J Am Acad of Child Adolesc Psychiatry*. September; 38: 1148-55
- 47.- Knight RT. (1996) Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*. September; 383:19
- 48.- Kolb B, IQ Whishaw. (1996) *Fundamentals of Human Neuropsychology*. 4th edition. WH Freeman and Company. NY. U.S.A.
- 49.- Krause KH, SH Dresel, J Krause, HF Kung, K Tatsch. (2000) Increased Striatal Dopamine Transporter in Adult Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effects of Methylphenidate as Measured by Single Photon Emission Computed Tomography. *Neuroscience Letters*. 285: 107-110
- 50.- Lazar WJ, FY Tzchak. (1998) Frontal Systems Dysfunction in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Learning Disabilities. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. Spring; 10;(2)160-167
- 51.- Lengfelder A, PM Gollwitzer. (2001) Reflective and Reflexive Action Control in Patients with Frontal Brain Lesions. *Neuropsychology*. 15 (1): 80-100
- 52.- Lewis M. Ed. (1991) *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook*. Williams and Wilkins. Baltimore, Md. U.S.A.
- 53.- Lister RG, HJ Weingartner Eds. (1991) *Perspectives on Cognitive Neuroscience*. Oxford University Press. N.Y. U.S.A.
- 54.- Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. (1984) Focal Hypoperfusion in Children with Dysphasia and/or Attention-Deficit Disorder. *Arch Neurol*. 41: 825-829.
- 55.- Mataro M, García-Sánchez C, Junque C, Estevez-González A, Pujol J. (1997) Magnetic Resonance Imaging Measurement of the Caudate Nucleus in Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and its Relationship with Neuropsychological and Behavioral Measures. *Arch Neurol*. August; 54 (8): 963-968
- 56.- Martin M, et al. (1994) A: SPECT Cerebral. Fundamentos e Interpretaciones. *Rev. Neurol*. 22: 9-18
- 57.- McCarthy RA, Warrington EK. (1990) *Cognitive Neuropsychology*. Academic Press Inc. San Diego. U.S.A.
- 58.- Mehta AM, Owen AM, Sahakian BJ Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW. (2000) Methylphenidate Enhances Working Memory by Modulating Discrete Frontal and Parietal Lobe Regions in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*. 20: (RC65):1-6 (Rapid Communication)
- 59.- Mercugliano M. (1999) What is Attention Deficit/Hyperactivity Disorder? *Pediatric Clinics of North America*. October; 46(5): 831-843

- 60.- Merete O, RR Bjorn. (1999) Neuropsychological Deficits in Adolescent-Onset Schizophrenia Compared with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 156:1216-1222
- 61.- Miyake A, NP Friedman, MJ Emerson, AH Witzki, A Howerter. (2000) The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*. 41: 49-100
- 62.- Morris RG, EC Miotto, JD Feigenbaum, P Bullock, CE Polkey. (1997) The effect of goal-subgoal on planning ability after frontal-and temporal-lobe lesions in humans. *Neuropsychologia*. 35 (8): 1147-1157
- 63.- Nelson CA, Luciana M. (editores). (2001) *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience*. MIT Press. Cambridge Mass. EUA.
- 64.- Oades ARD. (1998) Frontal, temporal and lateralized brain function in children with ADHD: a psychophysiological and neuropsychological viewpoint on development *Behavioral Brain Research*. July; 94 (1): 83-95
- 65.- Organización Mundial de la Salud (OMS). (1995) *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10)*. Décima Revisión. Vol. 1. Publicación Científica No. 554. Organización Panamericana de la Salud. Washington, EUA.
- 66.- Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. (1993) Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage of Parkinson's disease. *Brain* 116: 1159-1175.
- 67.- Pansky B, Allen DJ, Budd GC. (1988) *Review of Neuroscience*. 2nd Edition. Macmillan Publishing Company. p. 206 USA
- 68.- Parkin AJ, J Yeomans, C Bindschaedler. (1994) Further Characterization of the Executive Memory Impairment Following Frontal Lobe Lesions. *Brain and Cognition*. 26: 23-42
- 69.- Parks RW, J Cardoso. (1997) Parallel Distributed Processing and Executive Functioning: Tower of Hanoi Neural Network Model in Healthy Controls and Left Frontal Lobe Patients. *Journal of Neuroscience*. 89: 217-240
- 70.- Passingham R. (1993) *The Frontal Lobes and Voluntary Action*. Oxford Science Publications. U.K.
- 71.- Paule MG, AS Rowland, SA Ferguson, JJ Chelonis, R Tannock, JM Swason, FX Castellanos. (2000) Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Characteristics, Interventions and Models. *Neurotoxicology and Teratology*. October; 22 (5): 631-651
- 72.- Pichot P. (1995) *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)*. Masson SA. Barcelona, España.
- 73.- Pineda P, A Ardila, M Roselli, C Cadavid, S Mancheno, S Mejia. (1998) Executive Dysfunctions in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Neuroscience*. 96: 177-196

- 74.- Pontius AA. (1973) Dysfunction Patterns Analogous to Frontal Lobe System and Caudate Nucleus Syndromes in Some Groups of Minimal Brain Dysfunction. *J Am Med Womens Assoc.* Jun; 26 (6): 285-92
- 75.- Rogers RD, TC Andrews, PM Grasby, DJ Brooks, TW Robbins. (2000) Contrasting Cortical and Subcortical Activations Produced by Attentional-Set Shifting and Reversal Learning in Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience.* Jan; 12 (1): 142-62
- 76.- Rubia K, Owenmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SCR, Simmons A, Andrew C, Bullmore ET. (2000) Functional Frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neuroscience and Behavioral Reviews.* 24: 13-19
- 77.- Runyon RP, KA Coleman, DJ Pittenger. (2000) *Fundamentals of Behavioral Statistics.* Ninth Ed. McGraw Hill. NY. U.S.A.
- 78.- Schmahmann JD Ed. (1997) *The Cerebellum and Cognition.* Academic Press. U.S.A.
- 79.- Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE et al. (2000) Alternations in Working Memory in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The American Journal of Psychiatry, Washington.* February; 157 (2): 278-280
- 80.- Shallice T, PW Burgess. (1991) Deficits in Strategy Application Following Frontal Lobe Damage in Man. *Brain.* 1991; 114 :27-741
- 81.- Shaywitz BA, SE Shaywitz, T Byrne, DJ Cohen, S Rothman. (1983) Attention Deficit Disorder: Quantitative Analysis of CT. *Neurology.* 33: 1500-3
- 82.- Siedman LJ, J Biderman, SV Faraone, W Weber, C Oulette. (1997) Toward Defining a Neuropsychology of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder: Performance of Children and Adolescents from a Large Clinically Referred Sample. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 65 (1): 150-160
- 83.- Sieg KG, GR Gaffney, DF Preston, JA Hellings. (1995) SPECT Brain Imaging Abnormalities in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clinical Nuclear Medicine.* 20(1): 55-60
- 84.- Stassen BK, RA Thompson. (1997) *El desarrollo de la Persona desde la Niñez a la Adolescencia.* 4a edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- 85.- Tannock R, R Schachar. (1992) Methylphenidate and Cognitive Perversion in Hyperactive Children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 33 (7): 1217-1228
- 86.- Tulving E. (1995) How Many Memory Systems Are There? *American Psychologist.* April; 40 (4): 385-398
- 87.- Wener JM Ed. (1991) *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry.* American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. American Psychiatric Press. U.S.A.
- 88.- Woolsey TA, J Hanaway, MH Gado, RP Roberts. (1998) *The Brain Atlas. A Visual Guide to the Human Central Nervous System.* Fitzgerald Science Press. Maryland. U.S.A.

- 89.- Xu Y, S Corkin. H.M. (2001) Revisits the Tower of Hanoi Puzzle. *Neuropsychology*. 15 (1): 69-79
- 90.- Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, *et al.* (1990) Cerebral Glucose Metabolism in Adults with Hyperactivity of Childhood Onset. *N Engl J Med*. 323: 1361-66.
- 91.- Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. (1999) *Fundamental Neuroscience*. Academic Press. pp. 1397-1407 USA
- 92.- http://brighamrad.harvard.edu/education/online/BrainSEPCT/Normal_Anat/Normal_Findings.html