

Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: correlatos neuropsicológicos y clínicos

Jacobo Albert, Alberto Fernández-Jaén, Daniel Martín Fernández-Mayoralas, Sara López-Martín, Ana Laura Fernández-Perrone, Beatriz Calleja-Pérez, Mar Jiménez-De la Peña, Manuel Recio-Rodríguez

Introducción. El desarrollo de la resonancia magnética estructural y de nuevos métodos de análisis ha permitido examinar, como nunca antes, las bases neuroanatómicas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). No obstante, poco se sabe todavía sobre la relación de los síntomas clínicos y las disfunciones neuropsicológicas características del TDAH con las alteraciones neuroanatómicas observadas.

Objetivo. Explorar la relación entre neuroanatomía, clínica y neuropsicología en el TDAH.

Desarrollo. A nivel de grupo, existen diferencias marcadas entre el cerebro de niños adolescentes y adultos con TDAH y el cerebro de personas con desarrollo típico. Estas diferencias se observan transversal y longitudinalmente en todas las medidas, tanto de la sustancia gris como de la sustancia blanca. Aunque todavía escasa, cada vez existe mayor evidencia que señala que estas diferencias se relacionan con los síntomas nucleares del trastorno y con el grado de disfunción clínica. También parecen asociarse con el funcionamiento cognitivo (principalmente, atención y control inhibitorio).

Conclusiones. La relación entre los distintos niveles de análisis de estudio del TDAH acerca la investigación a la clínica y permite comprender y tratar mejor el trastorno. Aunque el avance en este campo es innegable, todavía son muchas las cuestiones que hay que explorar y profundizar en mayor detalle. Se requiere comprender mejor la asociación entre las medidas neuroanatómicas y cada dimensión sintomatológica, y la relación con otros procesos neuropsicológicos también implicados en el trastorno.

Palabras clave. Neuroanatomía. Neuropsicología. Resonancia magnética estructural. Síntomas. TDAH. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

Introducción

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes y uno de los que mayores controversias suscita, dada la subjetividad del diagnóstico y el empleo de medicación para su tratamiento. A pesar de estas controversias, la evidencia científica que demuestra las bases genéticas y neurobiológicas del trastorno es extensa y robusta. Como grupo, las diferencias entre personas con TDAH y personas con desarrollo típico (sin diagnóstico psiquiátrico, neurológico o psicológico alguno) son evidentes en todos los niveles de análisis (por ejemplo, genético, neurobiológico, neuropsicológico o sintomatológico) (Figura). Las investigaciones que han examinado las bases neurobiológicas del TDAH son muy numerosas y encuentran, en su mayoría, alteraciones tanto en la estructura como en la función de múltiples regiones corticales y subcorticales [1]. Estas diferencias, además, no parecen ser un mero epifenómeno de la sintomatología del trastorno, ya que se han observado

cambios estructurales similares en hermanos de pacientes de TDAH que no mostraban el trastorno [2]. Tampoco parecen ser la consecuencia de un tratamiento farmacológico continuado porque éste, lejos de provocar una anatomía cerebral distinta, parece normalizarla [3].

Neuroanatómicamente, se han constatado diferencias marcadas entre grupos de pacientes con TDAH y grupos con desarrollo típico. Estas diferencias se observan en todas las medidas utilizadas, tanto de la sustancia gris (volumen y superficie) como de la sustancia blanca (volumen y conectividad), a través de estudios transversales y longitudinales. Sin embargo, una vez demostrada la existencia de alteraciones neuroanatómicas en el TDAH, una de las cuestiones más importantes que hay que explorar es si éstas se relacionan con un funcionamiento neuropsicológico distinto (o alterado) y con la sintomatología característica del trastorno. En relación con este último aspecto, también resulta de interés examinar si la disminución sintomatológica y la mejoría clínica se asocian con una normalización de las alteraciones neuroanatómicas obser-

Departamento de Psicología Biológica y de la Salud; Facultad de Psicología; Universidad Autónoma de Madrid (J. Albert). Sección de Neurología Infantil (A. Fernández-Jaén, D. Martín Fernández-Mayoralas, A.L. Fernández-Perrone); Unidad de Resonancia (M. Jiménez-De la Peña, M. Recio-Rodríguez); Hospital Universitario Quirón. Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad Rey Juan Carlos (S. López-Martín). Centro Neuromotiv (S. López-Martín). Centro de Salud Doctor Cirajas; Atención Primaria (B. Calleja-Pérez). Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Alberto Fernández Jaén. Sección de Neurología Infantil. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Quirón Madrid. Diego de Velázquez, 1. E-28024 Pozuelo de Alarcón (Madrid).

E-mail:

aferjaen@telefonica.net

Nota:

J.A. y A.F.J. han contribuido por igual a la realización del artículo.

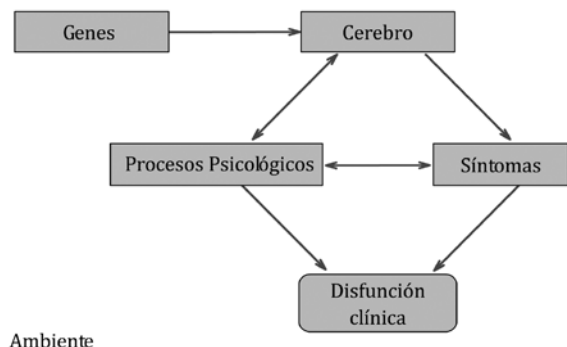
Acceptado tras revisión externa: 26.04.16.

Cómo citar este artículo:

Albert J, Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, López-Martín S, Fernández-Perrone AL, Calleja-Pérez B, et al. Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: correlatos neuropsicológicos y clínicos. Rev Neurol 2016; 63: 71-8.

© 2016 Revista de Neurología

Figura. Distintos niveles de análisis en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y sus posibles relaciones. La presente revisión se centra en las relaciones entre la neuroanatomía, el funcionamiento neuropsicológico, los síntomas y la disfunción clínica. Por excederse de los objetivos del trabajo, no se revisan los estudios que exploran la modulación genética de la actividad y la estructura cerebral o de los procesos psicológicos. Tampoco los estudios de actividad cerebral (funcionales). Este diagrama recoge recientes propuestas que descartan la linealidad (causalidad) procesos psicológicos-síntomas. Las disfunciones clínicas podrían originarse por los síntomas o directamente por las disfunciones neuropsicológicas.



vadas. La interrelación entre los distintos niveles de análisis constituye además la esencia (junto con la heterogeneidad de los perfiles) de los modelos más actuales del TDAH (Figura). También resulta importante para establecer los puentes necesarios entre la clínica y la investigación que permitan una mayor retroalimentación entre ambas con el último fin de mejorar la calidad de vida de las personas con el trastorno.

Correlato entre la neuroanatomía y la neuropsicología

El TDAH es un trastorno complejo y heterogéneo también desde el punto de vista neuropsicológico. Los pacientes con TDAH pueden diferenciarse de las personas con desarrollo típico en el funcionamiento de distintos procesos psicológicos [4-6]. El pobre control inhibitorio constituye posiblemente la función psicológica más estudiada y que más se ha vinculado con el TDAH. La actual evidencia experimental señala su importancia en el trastorno, aunque también indica que su disfunción ni es necesaria ni suficiente para caracterizar el trastorno. Pacientes con TDAH pueden no mostrar dificultades en el control inhibitorio o presentar además déficits en otros procesos, como la atención, la memoria de trabajo, el procesamiento temporal, la motivación o la regulación emocional [4]. No resulta, por tanto, llamativo que cada vez exista mayor evi-

dencia empírica que muestra alteraciones neuroanatómicas (también funcionales) en regiones cerebrales y conexiones más allá de las relacionadas con el circuito frontoestriado dorsal (principal responsable de los procesos ejecutivos), como el cerebelo (importante para el procesamiento temporal, entre otras funciones), áreas ventrales de la corteza prefrontal, estriado y amígdala (motivación y emoción), o regiones frontales y parietales (atención).

Los resultados de los estudios transversales muestran, en general, una relación entre la anatomía cerebral y el funcionamiento neuropsicológico en el TDAH. Uno de los primeros trabajos en demostrar tal relación fue el llevado a cabo por Casey et al [7] con una muestra de niños con desarrollo típico y niños con TDAH. Observaron que el rendimiento en tareas neuropsicológicas que implicaban la participación de procesos atencionales y fundamentalmente inhibitorios correlacionaba con el volumen de las principales regiones del circuito frontoestriado (corteza prefrontal, caudado y globo pálido; todas ellas definidas *a priori*). Por tanto, este estudio ya sugería que las alteraciones neuroanatómicas en este circuito podían estar detrás de los déficits inhibitorios característicos del trastorno. En este sentido, constituyó un hallazgo importante para apoyar experimentalmente la base neurobiológica de los modelos de vía única centrados en las disfunciones ejecutivas.

Estudios posteriores han encontrado resultados similares [8-10], aunque también existen datos opuestos [11]. Destacan los estudios de McAlonan et al [12] y Depue et al [8] por llevarse a cabo con morfometría basada en el vóxel (VBM) y, por tanto, por no establecer *a priori* las áreas que se iban a explorar. En una muestra de niños con TDAH, los primeros observaron una relación significativa entre el volumen de sustancia gris de la corteza cingulada anterior y estriado y los tiempos estimados de inhibición, entre otras medidas [12]. Se debe señalar que, aunque la inhibición de respuesta es un proceso encubierto (no observable), su latencia puede estimarse matemáticamente a través de ciertos modelos empleando la tarea *stop-signal*. En concreto, encontraron que una inhibición más eficiente (más rápida) se relacionó con un mayor volumen de estas regiones en los niños con TDAH, pero no en los controles. Por su parte, Depue et al [8] encontraron, en adultos jóvenes con TDAH, que un menor volumen de sustancia gris en el giro frontal inferior se asociaba con un bajo funcionamiento inhibitorio. El giro frontal inferior, junto con la corteza motora presuplementaria y los ganglios basales, parecen ser las regiones clave que intervienen en el con-

trol inhibitorio [13]. Además del estriado y de regiones de la corteza prefrontal, un bajo control inhibitorio, así como de otras funciones ejecutivas, se ha relacionado en menores volúmenes (entre otras) de la corteza orbitofrontal [10], el cíngulo posterior [10] y la ínsula [14].

El estudio de Depue et al [8] sugiere, además, que el giro frontal inferior y la ínsula no sólo estarían implicados en el control inhibitorio, sino que también desempeñarían un papel importante en la velocidad de procesamiento. En concreto, observaron que menores volúmenes se asociaban con una baja velocidad de procesamiento. También el giro frontal inferior, en este caso junto a la corteza parietal superior, estaría involucrado en la elevada variabilidad de los tiempos de respuesta mostrada por los pacientes con TDAH. La teoría cognitivoenergética de Sergeant [15] o la reciente teoría neuroenergética [16] explicarían mejor que el modelo ejecutivo la característica variabilidad de los tiempos de respuesta observada en el TDAH. Así, ésta se originaría por un insuficiente suministro energético a las neuronas que terminaría produciendo una disminución de la tasa de disparo de grandes conjuntos de neuronas. Este inadecuado reabastecimiento energético neural dificultaría la adecuada asignación de recursos cuando las demandas del entorno lo requieren (como, por ejemplo, cuando una tarea es aburrida o de larga duración y requiere un esfuerzo extra para cumplirla). A diferencia de los modelos ejecutivos, la teoría neuroenergética señala a la noradrenalina (no la dopamina) como el neurotransmisor más implicado en el TDAH.

Ahondando en la relación entre atención y neuroanatomía en el TDAH, un reciente estudio con VBM también ha observado relación entre el volumen de la corteza cingulada anterior y la atención selectiva [17]. En concreto, menores volúmenes de la corteza cingulada anterior se relacionaron con baja atención selectiva, por lo esta región podría no sólo estar relacionada con el control inhibitorio, sino también con procesos atencionales [18]. No obstante, la muestra del estudio es reducida, por lo que estos resultados deben considerarse como preliminares. Por último, otro estudio transversal con niños con TDAH llevado a cabo recientemente sugiere la implicación de los núcleos caudado y *accumbens* no sólo en el control inhibitorio, sino también en el funcionamiento atencional [19].

Según nuestro conocimiento, los principales estudios longitudinales en el TDAH no recogieron, además de los datos neuroanatómicos y clínicos (cuestionarios), datos de funcionamiento neuropsicológico [20,21]. No cabe duda de que la realización

de investigaciones que examinen si las trayectorias de desarrollo neuroanatómico observadas en el TDAH se asocian con cambios específicos en el funcionamiento neuropsicológico sería especialmente valiosa. En este sentido, por ejemplo, se podría explorar entre otras cuestiones si la normalización de la corteza parietal observada en pacientes con TDAH con una mejor evolución clínica se vincula o no con un mejor funcionamiento atencional y ejecutivo. Asimismo, si las mayores tasas de adelgazamiento cortical asociadas con mayores niveles sintomáticos en adultos con TDAH se relacionan también con un peor rendimiento neuropsicológico.

Los escasos estudios que han examinado la conectividad estructural sugieren una estrecha relación entre las alteraciones en la sustancia blanca y el funcionamiento cognitivo en el TDAH. De nuevo Casey et al [22] fueron pioneros en estudiar las posibles relaciones entre la integridad de la sustancia blanca y las disfunciones cognitivas mostradas por los pacientes con TDAH. Centrados en las fibras adyacentes al giro frontal inferior y caudado, observaron, empleando la imagen por tensor de difusión (DTI), que una menor anisotropía funcional en estas fibras se asociaba con un peor rendimiento inhibitorio en jóvenes con TDAH, así como en sus padres biológicos. Estos hallazgos sugerían un fuerte componente hereditario de las anomalías de conectividad estructural y déficits neuropsicológicos observados en el TDAH, conclusión apoyada posteriormente por otros estudios [2]. En la misma línea, Konrad et al [23] encontraron en adultos con TDAH que una menor media de difusión en el fascículo longitudinal superior se relacionaba con déficits atencionales, mientras que una menor anisotropía funcional en los fascículos frontobasales se asociaba con un menor control inhibitorio. Estos resultados se obtuvieron sin hipótesis *a priori* utilizando VBM. Posteriormente, se ha observado en niños con TDAH, utilizando la imagen por espectro de difusión (DSI), que una reducida anisotropía funcional en los tractos frontoestriales se asocia con un pobre rendimiento en las tareas ejecutivas y atencionales [24,25]. Además, con parte de la misma muestra de este estudio, Grau et al [26] mostraron que estas disfunciones parecen mediar (junto con los síntomas de inatención e hiperactividad) entre las alteraciones en la sustancia blanca observadas y las dificultades escolares halladas en estos niños. Estos hallazgos, aunque necesitan replicarse, tienen el valor añadido de mostrar las posibles relaciones entre los distintos niveles de análisis (disfunción escolar-disfunción cognitiva-disfunción neurobiológica).

Correlato entre la neuroanatomía y la clínica

Los síntomas más característicos del TDAH se agrupan en dos grandes dimensiones: inatención e hiperactividad/impulsividad. Estos síntomas pueden estar relacionados con distintas alteraciones neurobiológicas y neuropsicológicas más allá de una alteración en el circuito frontoestriado dorsal y una disfunción ejecutiva. Es importante señalar, además, que no todos los pacientes con TDAH tienen por qué mostrar un nivel clínico en ambos grupos de síntomas. De hecho, no es infrecuente que sólo se observen niveles clínicos de inatención. El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición*, acepta, en este sentido, la dimensionalidad en la presentación sintomatológica, ya que el hecho de que un paciente cumpla únicamente los criterios clínicos de inatención no excluye que pueda mostrar cierto grado de hiperactividad e impulsividad (y viceversa). Por otro lado, además de esta heterogeneidad en los perfiles sintomatológicos, hay que destacar que la intensidad y frecuencia de los síntomas varía con la edad, con cambios posiblemente relacionados con la maduración cerebral y el ambiente. Con todo, la asociación entre los síntomas y las medidas neuroanatómicas (globales y parciales) parece evidente, tanto en pacientes con TDAH como en muestras sanas y poblacionales.

La frecuencia e intensidad de los síntomas cardinales del TDAH puede estimarse a través de distintas escalas. Entre éstas destacan la *Vanderbilt Assessment Scales*, SNAP-IV, Conners, EDAA y *ADHD Rating Scale-IV*. Aunque puedan existir diferencias reseñables entre ellas, coinciden en listar los síntomas más característicos del trastorno. Algunas de ellas incluyen además otros ítems relacionados con problemas o trastornos que a menudo coexisten con el TDAH (negativismo, desregulación emocional, etc.). Por otro lado, algunos estudios (principalmente longitudinales) también han utilizado escalas para valorar la disfunción clínica de los síntomas [27]. Se debe señalar que un mayor número de síntomas no tiene necesariamente que ir asociado con una mayor disfunción clínica.

Los datos de estudios transversales asocian los síntomas de TDAH, ya sea de manera conjunta o por separado, con una relativa amplia variedad de regiones cerebrales. Mayores niveles de inatención también se han vinculado a nivel subcortical con el volumen de las regiones talámicas [28], núcleos caudado y *accumbens* [19], y cerebelo [29]. A nivel cortical, también se han encontrado relaciones entre las regiones prefrontales y los síntomas de inatención [30]. Igualmente, la corteza cingulada an-

terior se ha relacionado con la inatención, con mayores niveles sintomatológicos asociados con menores grosores corticales [18,31]. Incluso la sustancia gris de las regiones occipitales se ha vinculado con la inatención en niños con TDAH, y se observa que cuanto menor sustancia gris en estas áreas más inatento era el paciente [32]. La relación negativa entre los síntomas de inatención y volumen del tálamo tiene sentido dado el importante papel que desempeña éste en la atención. Regiones talámicas proyectan hacia las cortezas prefrontal, parietal y occipital, y son necesarias para un correcto funcionamiento atencional [33]. Por su parte, es conocida la fuerte implicación de la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior, así como del núcleo caudado, en los procesos atencionales, y especialmente en los más controlados. Las teorías ejecutivas del TDAH predicen de hecho que los síntomas del TDAH se originarían por una disfunción relacionada con el control cognitivo generada por alteraciones en estas regiones. En relación con la corteza occipital, aunque los modelos explicativos del TDAH no la han tomado en consideración, no cabe duda de su implicación en el funcionamiento visual atencional.

Por su parte, mayores niveles de hiperactividad/impulsividad se han vinculado con el volumen de los núcleos caudado y *accumbens* [19,34], tálamo [28], cerebelo [29] e incluso amígdala [35]. A nivel cortical, mayor hiperactividad/impulsividad se ha asociado con menores grosores de las regiones prefrontales, el cíngulo posterior y el giro temporal superior en personas con TDAH [30]. Relaciones positivas (mayor grosor, mayor hiperactividad/impulsividad) también se han observado en otras áreas, como el precúneo [30]. La corteza cingulada anterior y la ínsula también se han vinculado con los niveles de hiperactividad [14,18].

Entre las regiones que se han asociado con la hiperactividad/impulsividad destacan por su relevancia teórica el núcleo *accumbens* (estriado ventral) y la corteza orbitofrontal. El modelo de la aversión a la demora [36] propone que los síntomas principales del TDAH estarían causados por una disfunción motivacional primaria. Escapar de la situación de espera constituiría el principal reforzador que mantendría este comportamiento. Por tanto, la elección impulsiva de la gratificación inmediata no se originaría por una pobre inhibición, sino por el rechazo a tener que esperar a una recompensa demorada en el tiempo (debido a un gradiente de demora de la recompensa más corto). Además, el modelo predice que en situaciones en las que no sea posible reducir la esperanza hasta conseguir la recompensa de-

morada, las personas con TDAH intentarán reducir la experiencia subjetiva de espera dirigiendo su atención a otros estímulos (inatención) e incrementando el nivel de estimulación a través del movimiento (hiperactividad). El modelo, actualizado posteriormente para incorporar otros déficits neuropsicológicos como el control inhibitorio e incluso el procesamiento temporal [37,38], predice la implicación de la vía mesolímbica dopaminérgica en los problemas motivacionales del TDAH. Por tanto, la asociación negativa entre volúmenes/grosos del estriado ventral y regiones orbitales de la corteza prefrontal con los síntomas de hiperactividad/impulsividad apoyaría esta propuesta teórica (la inatención, aunque en menor medida también se ha vinculado con medidas neuroanatómicas y especialmente neuroquímicas).

La relación negativa observada entre el volumen del tálamo y los síntomas de hiperactividad no es sorprendente, ya que se sabe que regiones talámicas, junto con el estriado, desempeñan un papel importante en el control motor [39]. Por tanto, la disminución volumétrica del tálamo podría constituir un buen correlato neuroanatómico de la hiperactividad motora. Igualmente, la asociación entre cerebelo e hiperactividad podría explicarse a la luz de algunos datos que sugieren que los déficits en el procesamiento temporal podrían relacionarse con problemas de hiperactividad e impulsividad [40]. Incluso la amígdala se ha vinculado con la hiperactividad, con menores volúmenes asociados con mayores niveles de hiperactividad [35]. Una mayor desregulación emocional en los pacientes con presentación combinada de los síntomas podría mediar dicha relación. En cualquier caso, se requieren nuevos estudios para confirmar estas relaciones y comprender mejor su significado en el TDAH.

Niveles elevados e incluso clínicos de agresividad, negativismo y oposicionismo son relativamente frecuentes en pacientes con TDAH. En este sentido, un reciente estudio mostró en niños con TDAH *naïve* que mayores niveles de agresividad se asociaban con un menor volumen del núcleo *accumbens*, y que en dicha relación la impulsividad desempeñaba un papel importante [41]. No obstante, la agresividad (pero no la impulsividad) se explicaba por la conectividad de los tractos de sustancia blanca que unen las cortezas prefrontal y *accumbens* y por el grosor cortical de la corteza orbitofrontal.

Los estudios longitudinales también han resultado útiles para examinar los correlatos neuroanatómicos de las variables clínicas más relevantes del TDAH. En particular, estos estudios han aportado datos valiosos sobre la relación entre las trayecto-

rias de desarrollo cortical (fundamentalmente asociadas con el grosor cortical, aunque también con el volumen) y la evolución clínica (medida a través de los síntomas o del grado de disfunción clínica). De manera resumida, se ha observado que una mejoría clínica de los pacientes con TDAH se asocia con trayectorias de desarrollo que convergen con las trayectorias mostradas por los controles. Por el contrario, la persistencia de los síntomas de TDAH se relaciona con trayectorias que progresivamente se diferencian más de las observadas en personas con desarrollo típico. Así, la mejoría clínica parece asociarse fundamentalmente con una normalización de las trayectorias de desarrollo de la corteza prefrontal [42], la corteza parietal derecha [43] y el cerebelo [44], mientras que en los pacientes en los que los síntomas no remiten (o incluso aumentan o la disfunción clínica es más grave), las trayectorias de estas regiones se alejan de la normalidad (por ejemplo, por una pérdida fija del volumen o grosor cortical). Además, el grosor cortical de regiones mediales de la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior parece predecir la evolución clínica de los pacientes con TDAH, y se ha encontrado que los que tienen menores grosos de estas regiones en la línea base (mayor diferencia en relación con los controles) eran los que cinco años después seguían cumpliendo criterios diagnósticos de TDAH y mostraban una mayor disfunción a nivel clínico [43].

Los estudios que han examinado la conectividad estructural muestran, en general, la existencia de relaciones entre las alteraciones en la sustancia blanca y los síntomas cardinales del TDAH [23,25, 45]. Sin embargo, el sentido de dichas relaciones está lejos de estar claro e incluso algunos estudios no encuentran tales asociaciones [46]. Entre otros factores, la disparidad de hallazgos puede deberse a las limitaciones de la DTI para delimitar la influencia de ciertos aspectos neurobiológicos en los valores de la anisotropía funcional. Algunas de las limitaciones de la DTI se han podido superar con el empleo reciente de la DSI. Los estudios que han utilizado esta metodología de análisis apuntan a una relación negativa entre sintomatología y la anisotropía funcional: mayor inatención e hiperactividad/impulsividad, menores valores de anisotropía funcional (al menos en cuanto a los tractos fronto-estriales [24,25]).

Limitaciones y direcciones futuras

A pesar de la relevancia y calidad de la investigación sobre las bases neuroanatómicas del TDAH, nin-

gún estudio científico está exento de ciertas limitaciones. A nuestro juicio, tres de las principales limitaciones de los estudios que han explorado la relación entre neuroanatomía y neuropsicología/clínica son:

- Centrarse casi exclusivamente en los procesos de control cognitivo (inhibición) y en la atención cuando se sabido que otros procesos neuropsicológicos pueden estar implicados en el TDAH [4-6]. Se requieren, por tanto, nuevas investigaciones que exploren la asociación entre distintas medidas neuroanatómicas y distintos procesos neuropsicológicos.
- Utilización de distintas escalas. Aunque en los aspectos más importantes convergen, son muchas las diferencias entre ellas (por ejemplo, forma, corrección y contenido). Esto lleva a que la comparación de los resultados entre estudios deba realizarse con cautela. Además, de forma general, los estudios realizados no han explorado la relación entre neuroanatomía y cada dimensión sintomatológica controlando el efecto de la restante. La inclusión de las dimensiones como covariables es necesaria para determinar si las relaciones observadas son específicas de cada dimensión o, sin embargo, reflejan un mayor nivel sintomatológico general. De hecho, como puede apreciarse, varios estudios han observado que las mismas regiones correlacionaban tanto con los síntomas de inatención como con los de hiperactividad/impulsividad.
- Explorar la relación entre las medidas neuroanatómicas y las medidas clínicas/neuropsicológicas desde un enfoque categórico caracterizado, primero, por la comparación de dos grupos extremos (TDAH y control) y, segundo, por la búsqueda de tales relaciones dentro de cada uno de ellos. Utilizando esta aproximación, varias de las investigaciones no han observado asociación alguna en el grupo control/TDAH, resultado que puede deberse a una escasa variabilidad de los datos y a muestras pequeñas. Los estudios con muestras sanas y especialmente con muestras poblacionales grandes realizados con un enfoque dimensional (en donde el TDAH se entendería como el extremo de una distribución continua de los síntomas y de los déficits neuropsicológicos) pueden aportar datos especialmente valiosos en este campo. Entre otros trabajos, destaca el estudio longitudinal de Shaw et al [47], en el que se constata la dimensionalidad de los síntomas de hiperactividad/impulsividad en un índice de maduración neuroanatómica (tasa de adelgazamiento del grosor cortical): las per-

sonas con TDAH con elevados niveles de hiperactividad/impulsividad se situaban en un extremo, las personas asintomáticas en otro y, entre ellos, las personas con sintomatología leve o moderada.

Conclusiones

Los estudios que han examinado la relación entre neuroanatomía y neuropsicología aportan datos especialmente valiosos que sugieren la influencia de la anatomía de varias de las regiones y tractos típicamente más comprometidos en el TDAH (por ejemplo, corteza prefrontal, estriado y corteza cingulada anterior), así como de otras áreas (ínsula y corteza parietal superior) en el funcionamiento atencional y ejecutivo en el TDAH. Por su parte, los estudios que han explorado la relación entre síntomas y neuroanatomía aportan resultados todavía heterogéneos, posiblemente derivados de la subjetividad y diferencias entre las escalas, así como de la ausencia de control de los efectos de una dimensión sintomatológica sobre otra. En todo caso, son en muchos casos coincidentes con la neuropsicología y la neuroanatomía tradicional (diferencias entre TDAH y controles), ya que implican a regiones como el tálamo, cerebelo, estriado ventral, corteza cingulada anterior y corteza prefrontal. No obstante, también sugieren la participación de otras regiones, como el núcleo *accumbens* y la amígdala.

El futuro inmediato de la investigación en este campo debe apoyarse en los hallazgos previos, pero debe ir un paso más allá profundizando en la comprensión de las posibles relaciones entre las alteraciones neuroanatómicas y el funcionamiento de otros procesos neuropsicológicos que se han visto afectados en el TDAH. También deben examinar con mayor profundidad las asociaciones con la clínica, incluyendo síntomas cardinales y asociados del trastorno, así como variables de disfunción clínica. Todo ello ayudará a acercar la investigación a la clínica (o viceversa). Una correcta comprensión del mismo requiere tener en cuenta todos los niveles de análisis y las posibles relaciones entre ellas (Figura). En este sentido, en un trastorno del neurodesarrollo, como el TDAH, es indispensable conocer la influencia de la genética sobre la estructura y función cerebral [48], cómo ésta modula a su vez el funcionamiento cognitivo y afectivo y los síntomas [6], y cómo todo ello tiene distintas repercusiones clínicas [27]. La relación entre los distintos niveles está lejos de estar clara y más si se tiene en cuenta que el ambiente a su vez modula muchos de ellos. Todos estos

datos vaticinan que los próximos años no serán menos intensos que los anteriores y que serán muchas las cuestiones controvertidas que habrá que debatir.

Bibliografía

- Rubia K, Alegría AA, Brinson H. Anomalías cerebrales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: una revisión. *Rev Neurol* 2014; 58 (Supl 1): S3-18.
- Pironti VA, Lai MC, Müller U, Dodds CM, Suckling J, Bullmore ET, et al. Neuroanatomical abnormalities and cognitive impairments are shared by adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 639-647.
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1154-63.
- Sjöwall D, Roth L, Lindqvist S, Thorell LB. Multiple deficits in ADHD: executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 619-27.
- López-Martín S, Albert J, Fernández-Jaén A, Carretié L. Emotional response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: neural and behavioural data. *Psychol Med* 2015; 45: 2057-71.
- Baroni A, Castellanos FX. Neuroanatomic and cognitive abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder in the era of 'high definition' neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 2015; 30: 1-8.
- Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 374-83.
- Depue BE, Burgess GC, Bidwell LC, Willcutt EG, Banich MT. Behavioral performance predicts grey matter reductions in the right inferior frontal gyrus in young adults with combined type ADHD. *Psychiatry Res* 2010; 182: 231-7.
- Newman E, Jernigan TL, Lisdahl KM, Tamm L, Tapert SE, Potkin SG, et al. Go/No Go task performance predicts cortical thickness in the caudal inferior frontal gyrus in young adults with and without ADHD. *Brain Imaging Behav* 2015; Sep 24. [Epub ahead of print].
- He N, Li F, Li Y, Guo L, Chen L, Huang X, et al. Neuroanatomical deficits correlate with executive dysfunction in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2015; 600: 45-9.
- Batty MJ, Liddle EB, Pitiot A, Toro R, Groom MJ, Scerif G, et al. Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 229-38.
- McAlonan GM, Cheung V, Chua SE, Oosterlaan J, Hung S, Tang C, et al. Age-related grey matter volume correlates of response inhibition and shifting in attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 123-9.
- Albert J, López-Martín S, Hinojosa JA, Carretié L. Spatio-temporal characterization of response inhibition. *Neuroimage* 2013; 76: 272-81.
- Lopez-Larson MP, King JB, Terry J, McGlade EC, Yurgelun-Todd D. Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2012; 204: 32-9.
- Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1248-55.
- Killeen PR, Russell VA, Sergeant JA. A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 625-7.
- Bonath B, Tegelbeckers J, Wilke M, Flechtner HH, Krauel K. Regional gray matter volume differences between adolescents with ADHD and typically developing controls: further evidence for anterior cingulate involvement. *J Atten Disord* 2016; Jan 8. [Epub ahead of print].
- Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR. Anterior cingulate cortex and symptom severity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol* 2013; 122: 558-65.
- Moreno A, Duno L, Hoekzema E, Picado M, Martín LM, Fauquet J, et al. Striatal volume deficits in children with ADHD who present a poor response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23: 805-12.
- Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 191-7.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19649-54.
- Casey BJ, Epstein JN, Buhle J, Liston C, Davidson MC, Tonev ST, et al. Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1729-36.
- Konrad A, Dielentheis TF, El Masri D, Bayerl M, Fehr C, Gesierich T, et al. Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 912-9.
- Wu YH, Gau SS, Lo YC, Tseng WY. White matter tract integrity of frontostriatal circuit in attention deficit hyperactivity disorder: association with attention performance and symptoms. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 199-212.
- Shang CY, Wu YH, Gau SS, Tseng WY. Disturbed microstructural integrity of the frontostriatal fiber pathways and executive dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2013; 43: 1093-107.
- Gau SS, Tseng WL, Tseng WY, Wu YH, Lo YC. Association between microstructural integrity of frontostriatal tracts and school functioning: ADHD symptoms and executive function as mediators. *Psychol Med* 2015; 45: 529-43.
- Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Perrone AL, Calleja B, Albert J, López-Martín S. Disfunción en el TDAH: evaluación y respuesta al tratamiento. *Rev Neurol* 2016; 62 (Supl 1): S79-84.
- Ivanov I, Bansal R, Hao X, Zhu H, Kellendonk C, Miller L, et al. Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 397-408.
- Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR. Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the cerebellum in children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined type. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 593-601.
- Almeida-Montes LG, Prado-Alcántara H, Martínez-García RB, De la Torre LB, Ávila-Acosta D, Duarte MG, et al. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord* 2012; 17: 641-54.
- Semrud-Clikeman M, Pliszka SR, Bledsoe J, Lancaster J. Volumetric MRI differences in treatment naive and chronically treated adolescents with ADHD-combined type. *J Atten Disord* 2014; 8: 511-20.
- Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003; 362: 1699-707.
- Zhou H, Schafer RJ, Desimone R. Pulvinar-cortex interactions in vision and attention. *Neuron* 2016; 89: 209-20.
- Carmona S, Proal E, Hoekzema EA, Gispert JD, Picado M, Moreno I, et al. Vento-striatal reductions underpin symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 972-7.
- Frodl T, Stauber J, Schaaff N, Koutsouleris N, Scheuerecker J, Ewers M, et al. Amygdala reduction in patients with ADHD compared with major depression and healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 111-8.
- Sonuga-Barke EJ, Taylor E, Sembi S, Smith J. Hyperactivity and delay aversion -I. The effect of delay on choice. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 387-98.
- Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing,

- inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 345-55.
38. Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD: a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res* 2002; 130: 29-36.
 39. Sommer MA. The role of the thalamus in motor control. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 663-70.
 40. Smith A, Taylor E, Warner Rogers J, Newman S, Rubia K. Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2002; 43: 529-42.
 41. Cha J, Fekete T, Siciliano F, Biezonski D, Greenhill L, Pliszka SR, et al. Neural correlates of aggression in medication-naïve children with ADHD: multivariate analysis of morphometry and tractography. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 1717-25.
 42. Shaw P, Malek M, Watson B, Greenstein D, De Rossi P, Sharp W. Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 599-606.
 43. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 540-9.
 44. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TFI, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 647-55.
 45. Nagel BJ, Bathula D, Herting M, Schmitt C, Kroenke CD, Fair D, et al. Altered white matter microstructure in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 283-92.
 46. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 904-16.
 47. Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 143-51.
 48. Fernández-Jaén A, López-Martín S, Albert J, Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Perrone AL, De la Peña MJ, et al. Cortical thickness differences in the prefrontal cortex in children and adolescents with ADHD in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Psychiatry Res* 2015; 233: 409-17.

The neuroanatomy of attention deficit hyperactivity disorder: neuropsychological and clinical correlates

Introduction. The development of structural magnetic resonance scanning and new methods of analysis has made it possible to explore, in a hitherto unknown way, the neuroanatomical bases of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Yet, little is known about the relation between the clinical symptoms and the neuropsychological dysfunctions characterising ADHD and the neuroanatomical alterations that are observed.

Aim. To explore the relation between neuroanatomy, clinical features and neuropsychology in ADHD.

Development. At group level, there are a number of marked differences between the brain of children, adolescents and adults with ADHD and the brain of subjects with a typical development. These differences are observed cross-sectionally and longitudinally in all the measurements, both in the grey matter and in the white matter. Although still scarce, there is an increasing body of evidence showing that these differences are related with the core symptoms of the disorder and with the degree of clinical dysfunction. They also appear to be associated with cognitive functioning (mainly attention and inhibitory control).

Conclusions. The relation among the different levels of analysis in the study of ADHD bring research closer to the clinical features and allows a better understanding and management of the disorder. Although progress is undoubtedly being made in this field, there are still many questions that need exploring in greater depth. There is a need for a better understanding of the association between the neuroanatomical measurements and each dimension of the symptoms, and their relationship with other neuropsychological processes that are also involved in the disorder.

Key words. ADHD. Attention deficit hyperactivity disorder. Neuroanatomy. Neuropsychology. Structural magnetic resonance. Symptoms.