Utilización de resonancia magnética funcional 3T para evaluar los efectos del metilfenidato sobre la función de atención en pacientes con déficit atencional

Drs. Rosario Rosales F⁽¹⁾, Marcela Paredes⁽²⁾, Ignacio Letelier A⁽³⁾, Husar Sarce S⁽³⁾.

1. Médico Radiólogo. Clínica Santa María. Santiago, Chile.

2. Médico Neurólogo. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

3. Ingeniero Civil Biomédico. Clínica Santa María. Santiago, Chile.

Using 3T functional magnetic resonance imaging to assess attention in patients with clinically diagnosed attention-deficit disorder before and after methylphenidate administration: assessment of drug effects on attentional function

Abstract: Our objective was to assess the level of attention in patients with attention-deficit disorder using functional MRI by comparing test results before and after the use of methylphenidate. We studied 6 pediatric patients and 2 adults. All of them were subject to a attention test before and after methylphenidate administration. The pediatric patient population showed a positive difference, with higher levels of attention in the methylphenidate group. In the adult group, improvement in the attentional function was observed in one of them. This method allowed us to physiologically assess if improvement in attentional function occurred after methylphenidate administration. Therefore, this technique is viewed as an important tool for evaluating the usefulness of treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder.

Key words: Attention-deficit hyperactivity disorder, fMRI, Methylphenidate.

Resumen: El objetivo es evaluar el nivel de atención utilizando resonancia funcional en pacientes con déficit atencional, comparando los resultados entre los test de atención realizados antes y después del uso de metilfenidato. Se estudiaron 6 pacientes pediátricos y 2 adultos. Cada uno realizó un test de atención antes y después de usar metilfenidato. El estudio grupal de los pacientes pediátricos mostró una diferencia positiva con mayor nivel de atención en el grupo con tratamiento con metilfenidato. En el test realizado con medicamento en los adultos se evidenció mejoría en la función de atención en uno de ellos. Este método permite medir fisiológicamente si existe mejoría en la función de atención después de la utilización de metilfenidato, constituyendo una herramienta para evaluar la utilidad del tratamiento del déficit atencional.

Palabras clave: Déficit atencional, Metilfenidato, Resonancia funcional.

Rosales S. Utilización de resonancia magnética funcional 3T para evaluar los efectos del metilfenidato sobre la función de atención en pacientes con déficit atencional. Rev Chil Radiol 2011; 17(2): 70-76.

Correspondencia: Dra. Rosario Rosales Fernández / rosales.rosario@gmail.com

Trabajo premiado en categoría oral, durante el XXV Congreso Interamericano de Radiología, efectuado en Santiago de Chile.

Introducción

La atención es un estado neurocognitivo cerebral de preparación que precede a la percepción y a la acción, y es el resultado de una red de conexiones corticales y subcorticales de predominio hemisférico cerebral derecho. Para el estudio de la función de atención se ha utilizado PET y resonancia funcio-

nal, utilizando por ejemplo tests de atención del tipo inhibitorio como el test de stroop y go/no-go⁽¹⁾. Dentro de las condiciones que afectan la función de atención, el déficit atencional con hiperactividad (TDA-H) es el desorden neurológico más común en niños y adolescentes y que persiste frecuentemente en adultos⁽²⁾. El tratamiento farmacológico

con estimulantes para el TDA-H ha demostrado ser efectivo, pero el exacto mecanismo de acción no ha sido establecido⁽²⁾. Se han realizado estudios con resonancia funcional que buscan establecer los efectos de estos fármacos, tanto en adultos como en niños en el desempeño de la función de atención^(2,3). El objetivo del presente trabajo es evaluar el nivel de atención utilizando resonancia magnética funcional 3T en pacientes con diagnóstico clínico de déficit atencional, comparando los resultados obtenidos en tests de atención realizados por los pacientes antes y después de la ingesta de metilfenidato para el tratamiento del déficit atencional.

Materiales y métodos

Participaron 6 pacientes pediátricos: 5 de sexo masculino y 1 femenino de entre 6 y 14 años de edad y 2 pacientes adultos, una mujer y un hombre de 24 y 50 años de edad respectivamente. Los pacientes o sus padres firmaron un consentimiento informado para realizar el estudio. Los pacientes cumplieron los siguientes criterios para su inclusión en el estudio: normalidad cognitiva, presencia de comorbilidad como: rasgos depresivos, rasgos de bipolaridad, trastornos ansiosos, traumatismo cerebral previo y diagnóstico de TDA-H, según criterios de DSM IV⁽⁴⁾. El criterio de comorbilidad fue establecido por los neurólogos tratantes, ya que en pacientes con otros síntomas neurológicos el diagnóstico de TDA-H es complejo clínicamente, por lo que este tipo de exámenes podría ser de utilidad, al evaluar objetivamente la eficacia del medicamento.

La metodología de estudio para la evaluación del fármaco consistió en dos sesiones separadas. En la primera se realizó una adquisición funcional sin el medicamento utilizando un test de atención de inhibición motora. Una vez finalizada esta primera sesión, los pacientes recibieron por 10 días metilfenidato (0.3 mg/Kg en una dosis matinal para los pacientes pediátricos y 5 mg al día en los pacientes adultos). Completado los 10 días con metilfenidato se realizó la segunda adquisición funcional, con el fin de poder medir cuantitativamente los efectos del fármaco en los niveles de atención. Previo a la realización del examen funcional en el resonador, cada uno de los pacientes recibió las instrucciones para realización de test de inhibición motora⁽¹⁾. Este test consistió en presentar letras del abecedario de forma aleatoria cada un segundo a través de una pantalla, donde el paciente debía presionar un botón con su dedo índice cada vez que visualizara una letra distinta de la letra X. La estimulación fue diseñada utilizando 3 bloques de activación intercalados con 4 bloques de reposo, ambos de 20 segundos de duración. Esta adquisición tuvo una duración total de 2 min.

Una vez finalizada la adquisición funcional se

obtuvo un volumen T1 del cerebro de cada paciente. Las imágenes en este estudio fueron adquiridas en un resonador PHILIPS Achieva de 3T utilizando una bobina de cerebro de 8 canales. Los test de atención fueron realizados utilizando una secuencia FEEPI, cuyos parámetros de adquisición fueron: TR: 2000 ms, TE: 30 ms, FOV: 240 x 240 mm² y una matriz de 80 x 80 píxeles. Una vez finalizada esta etapa se realizó una adquisición anatómica T1 del cerebro de alta resolución para generar una visualización espacial de las activaciones obtenidas utilizando una secuencia T1TFE.

Los parámetros de esta adquisición fueron: TR: 7.1 ms, TE: 3.4 ms, FOV: 240 x 240 mm² y una matriz de 240 x 240 píxeles. Al término de las adquisiciones, las imágenes fueron analizadas utilizando el software de procesamiento de imágenes funcionales FSL 4.1 (FMRIB Software Library, Release 4.1 (c) 2008, The University of Oxford). Mediante este software las imágenes fueron corregidas espacial y temporalmente, con el fin de mejorar aspectos de relación señal ruido principalmente. Además fueron co-registradas con la imagen anatómica de cada voluntario y estandarizadas mediante la plantilla MNI (Montreal Neurological Institute) de 1 mm de resolución, con la finalidad de conocer de forma objetiva la ubicación espacial de las activaciones registradas. De acuerdo a este estándar de ubicación espacial, se identificó el área y función asociada a las regiones cerebrales activadas mediante el mapa de Brodmann, el cual se basa en la organización neuronal de la corteza cerebral descrita en 52 áreas⁽⁵⁾.

Tanto en los test sin medicamento como en los test realizados con medicamento, se analizaron aquellos cluster pertenecientes a regiones corticales descritas en la literatura como áreas de atención, utilizando un umbral de significancia estadística de $p < 0.05$. Además del análisis individual de las activaciones obtenidas en cada paciente antes y después de la medicación, en los pacientes pediátricos se realizaron análisis grupales de los resultados obtenidos entre estas dos condiciones distintas. Este análisis consistió en restar los promedios de activación obtenidos con y sin la utilización del fármaco realizando pruebas del tipo paired t-test. Este test tiene como finalidad determinar si existen diferencias significativas entre un mismo grupo muestreado bajo dos condiciones distintas y ha sido utilizado, por ejemplo, en estudios de resonancia magnética funcional como método de comparación de activaciones mediadas por condiciones medicamentosas diferentes⁽⁶⁾. Al igual que en los análisis individuales, la significancia estadística utilizada en las comparaciones fue de $p < 0.05$ y dependiendo de cada paciente, se utilizó el mismo umbral de activación (Z-score) para comparar las activaciones registradas en ambas condiciones (con y sin medicamento).

Resultados

La totalidad de los voluntarios fueron capaces de ejecutar de forma satisfactoria las pruebas de inhibición motora en el resonador. En el grupo pediátrico entre las áreas de Brodmann mapeadas con los test de atención realizados, tanto con y sin medicamento, se encuentran la corteza premotora (AB 6), corteza prefrontal anterior (AB 10), corteza parietal inferior (AB 39), lóbulo parietal inferior (AB 40), cíngulo dorsal posterior (AB 31), cíngulo dorsal anterior (AB 32) y corteza visual secundaria (AB 18).

Los resultados de este grupo se resumen en la tabla I, que muestra las áreas de Brodmann activadas con el test de atención realizado con y sin medicamento en los 6 pacientes pediátricos y la región cortical asociada a las diferentes áreas de Brodmann mencionadas. Todas estas áreas de Brodmann están descritas como zonas que se activan con test de atención específicos⁽¹⁾. Para cada paciente y condición (sin y con uso de medicamentos) se indica el total de voxels activados considerando las áreas de atención obtenidas.

Tabla I . Activaciones obtenidas en test de atención con y sin medicación en grupo pediátrico.

PAC.	MEDICACIÓN	A.B.	ZONA DE CORTEZA ASOCIADA A ÁREA DE BRODMANN	TOTAL VOXEL ACTIVADOS
1	SIN MEDICACIÓN	6 22 18	Corteza premotora derecha Circunvolución temporal superior derecha Corteza visual secundaria derecha	3.502
	CON MEDICACIÓN	32 6 4	Cíngulo anterior dorsal izquierda Corteza premotora izquierda Corteza motora primaria derecha	7.969
2	SIN MEDICACIÓN	22	Circunvolución temporal superior izquierda	253
	CON MEDICACIÓN	18 19 40 6 6	Corteza visual secundaria derecha Corteza visual asociativa izquierda Lóbulo parietal inferior derecho Corteza premotora izquierda Corteza premotora derecha	805
3	SIN MEDICACIÓN	32 40 18 10 40 10 38	Cíngulo anterior dorsal izquierdo Lóbulo parietal inferior derecho Corteza visual secundaria derecha Corteza prefrontal anterior derecha Lóbulo parietal inferior izquierdo Corteza prefrontal anterior izquierda Área temporopolar izquierda	3.102
	CON MEDICACIÓN	40 31 18 22	Lóbulo parietal inferior derecho Cíngulo posterior dorsal derecho Corteza visual secundaria izquierda Circunvolución temporal superior izquierda	2.552
PAC: paciente. A.B: Área de Brodmann.				

Continuación Tabla I. Activaciones obtenidas en test de atención con y sin medicación en grupo pediátrico.					
PAC.	MEDICACIÓN	A.B	ZONA DE CORTEZA ASOCIADA A ÁREA DE BRODMANN	TOTAL VOXEL ACTIVADOS	
4	SIN MEDICACIÓN	5	Corteza asociativa somatosensorial derecha	2.125	
		9	Corteza prefrontal dorsolateral derecha		
		40	Lóbulo parietal inferior derecho		
		6	Corteza premotora izquierda		
		10	Corteza prefrontal anterior izquierda		
		6	Corteza premotora derecha		
	CON MEDICACIÓN	6	Corteza premotora derecha	5.375	
		10	Corteza prefrontal anterior izquierda		
		39	Corteza parietal inferior izquierda		
		18	Corteza visual secundaria derecha		
6		Corteza premotora izquierda			
5	SIN MEDICACIÓN	6	Corteza premotora derecha	3.013	
		39	Corteza parietal inferior derecha		
		22	Circunvolución temporal superior izquierda		
		4	Corteza motora primaria derecha		
		18	Corteza visual secundaria izquierda		
	CON MEDICACIÓN	3	Corteza somatosensorial primaria izquierda	4.273	
		10	Corteza prefrontal anterior derecha		
		10	Corteza prefrontal anterior izquierda		
	6	SIN MEDICACIÓN	18	Corteza visual secundaria derecha	7.752
			6	Corteza premotora izquierda	
10			Corteza prefrontal anterior derecha		
CON MEDICACIÓN		9	Corteza prefrontal dorsolateral derecha	8.649	
		46	Corteza prefrontal dorsolateral izquierda		
		6	Corteza premotora izquierda		
		PAC: paciente. A.B: Área de Brodmann.			

En el grupo pediátrico se observó una mejoría en cuanto a la extensión de áreas de atención activadas en todas las pruebas de atención realizadas con uso de metilfenidato, a excepción del paciente 3, el cual presentó mayor activación de áreas de atención en el test sin medicación. Como ilustración de estos hallazgos se eligieron los pacientes 1 (figura 1) y 4 (figura 2), los que en los cortes anatómicos seleccionados muestran mayor activación en cíngulo dorsal

anterior y corteza premotora bilateral respectivamente. Los resultados obtenidos entre las comparaciones realizadas sin medicación versus con medicación en el grupo pediátrico evidenciaron una diferencia positiva sólo en cerebelo, probablemente porque sin uso de medicación se utilizó mayormente áreas de coordinación motora que con medicación (Tabla II). La activación en cerebelo correspondió a 7.691 voxeles totales.

Figura 1. Caso individual pediátrico (paciente 1) que en el corte anatómico seleccionado muestra mayor activación en cíngulo dorsal anterior en el test realizado con metilfenidato versus el test realizado sin metilfenidato.

Figura 2. Caso individual pediátrico (paciente 4) que en el corte anatómico seleccionado muestra mayor activación en corteza premotora bilateral en el test realizado con metilfenidato versus el test realizado sin metilfenidato.

Tabla II. Resta de los promedios de las sumatorias de las áreas de activación entre los test de atención realizados con y sin medicación en el grupo pediátrico.

RESTAS DE ÁREAS DE ATENCIÓN	ÁREA DE BRODMANN	ZONA DE CORTEZA ASOCIADA A ÁREA DE BRODMANN	TOTAL DE VOXELS
SIN MEDICACIÓN / CON MEDICACIÓN	---	Cerebelo	7.691
CON MEDICACIÓN / SIN MEDICACIÓN	4 31 6 40 18	Corteza motora primaria Cíngulo posterior dorsal Corteza premotora Lóbulo parietal inferior Corteza visual secundaria	35.877

En forma contraria al realizar la resta de las áreas activadas con medicación versus las áreas activadas sin medicación, se obtuvo una diferencia positiva con un número mayor de áreas activadas. Estas áreas fueron: corteza motora primaria (AB 4), cíngulo posterior dorsal (AB 31), corteza premotora (AB 6), lóbulo parietal inferior (AB 40) y corteza visual secundaria (AB 18). Todas estas áreas están involucradas en la función cerebral de atención y corresponden a 35.877 voxels totales, aproximadamente 4.6 veces más voxels que en la resta contraria en donde sólo se identificaron diferencias positivas en cerebelo.

En la figura 3 se presentan imágenes representativas de las áreas de activación obtenidas de las comparaciones realizadas en el grupo pediátrico. También se observa la diferencia de activación positiva en el lóbulo parietal inferior derecho; en la figura 4 en la región de cíngulo posterodorsal izquierdo; y en la figura 5 en la corteza premotora derecha.

En los adultos estudiados, entre las áreas que se activaron en los test con y sin medicación se encuentra el lóbulo parietal (AB 40), giro frontal inferior (AB 47), corteza visual secundaria (AB 18) y corteza

visual asociativa (AB 19). Los resultados obtenidos en los dos adultos estudiados están descritos en la tabla III. Sólo la mujer presentó una mejoría en la extensión de áreas relacionadas con la función de atención después de la ingesta de metilfenidato. El número de individuos adultos estudiados fue limitado, lo que no permitió un análisis grupal de los resultados.

Discusión y conclusiones

Las áreas descritas que se activaron con el test de inhibición motora utilizado en pacientes pediátricos y en pacientes adultos concuerdan con las obtenidas en publicaciones anteriores en donde se han estudiado las áreas de activación cerebral con este tipo de test^(7,8). Los resultados de las comparaciones obtenidas en el grupo pediátrico muestran una tendencia que coincide con los resultados de estudios internacionales a pesar de ser un número bajo de casos, es decir, el metilfenidato aumenta el nivel de la función de atención en pacientes con TDA-H^(2,3).

Para el neurólogo tratante la información individual del aumento o no aumento de los niveles de atención con metilfenidato fue de utilidad clínica, ya que el

Figura 3. Imagen de las áreas de activación obtenidas de la resta realizada entre el promedio de los test de atención con medicación versus sin medicación, con diferencia de activación positiva en el lóbulo parietal inferior derecho, para el test con metilfenidato.

Figura 4. Imagen de las áreas de activación obtenidas de la resta realizada entre el promedio de los test de atención con medicación versus sin medicación, con diferencia de activación positiva en el cíngulo posterodorsal izquierdo para el test con metilfenidato.

Tabla IIIa. Activaciones obtenidas en test de atención con y sin medicación en adultos.

PAC	MEDICACIÓN	A.B.	ZONA DE CORTEZA ASOCIADA A ÁREA DE BRODMANN	TOTAL VOXEL ACTIVADO
HOMBRE	SIN MEDICACIÓN	46 7	Corteza prefrontal dorsolateral derecha Corteza asociativa somatosensorial derecha	3.295
	CON MEDICACIÓN	21 47 22 10 18	Giro temporal medio derecho Giro frontal inferior derecho Circunvolución temporal superior izquierdo Corteza prefrontal anterior derecha Corteza visual secundaria derecha	1.221

PAC: Paciente. A.B : Área de Brodmann.

Tabla IIIb. Activaciones obtenidas en test de atención con y sin medicación en adultos.

PAC	MEDICACIÓN	A.B.	ZONA DE CORTEZA ASOCIADA A ÁREA DE BRODMANN	TOTAL VOXEL ACTIVADO
MUJER	SIN MEDICACIÓN	10 19 6 22 40	Corteza prefrontal anterior derecha Corteza visual asociativa derecha Corteza premotora derecha Circunvolución temporal superior derecha Lóbulo parietal inferior derecha	1.237
	CON MEDICACIÓN	9 38 19 31 17 17 19	Corteza prefrontal derecha Área temporopolar derecha Corteza visual asociativa derecha Cíngulo posterior dorsal derecha Corteza visual primaria derecha Corteza visual primaria izquierda Corteza visual asociativa izquierda	1.690

PAC: Paciente. A.B : Área de Brodmann.

Figura 5. Imagen de las áreas de activación obtenidas de la resta realizada entre el promedio de los test de atención con medicación versus sin medicación, con diferencia de activación positiva en la corteza premotora derecha para el test con metilfenidato.

grupo escogido para realizar el estudio es complejo neurológicamente, porque además de cumplir los criterios clínicos según DSM-IV para TDA-H, presentaban una comorbilidad asociada que dificultaba un análisis sólo clínico para determinar la efectividad del metilfenidato y conveniencia o no de iniciar un tratamiento con este fármaco. La comorbilidad neurológica como criterio para ingreso de los pacientes al estudio puede explicar que uno de los pacientes pediátricos y un adulto no presentarán mejoría del nivel de atención con metilfenidato, ya que aunque su nivel de atención era bajo clínicamente (criterios DSM-4), esta baja se puede deber a los otros síntomas neurológicos concomitantes.

La utilización de resonancia funcional, tanto para el diagnóstico del TDA-H como para la evaluación de la efectividad del metilfenidato en la mejoría del nivel de atención, es reciente en estudios internacionales^(2,8). Esperamos seguir ampliando nuestra experiencia para poder comunicarla posteriormente. Es auspiciosa la posibilidad de la utilización de la resonancia funcional, como una nueva herramienta de medición objetiva, para la evaluación de los efectos farmacológicos de drogas neuroactivas también en otras patologías como depresión, síndromes ansiosos o Alzheimer.

Bibliografía

1. Estévez-González A, García-Sánchez C, Junqué C. La atención: una compleja función cerebral. *Rev Neurol* 1997; 25(148): 1989-1997.
2. Bush G, Spencer TJ, Holmes J, Shin LM, Valera EM, Seidman LJ, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging of Methylphenidate and Placebo in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During the Multi-Source Interference Task. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(1): 2008.
3. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Randomized, Controlled, Crossover Trial of Methylphenidate in Pervasive Developmental Disorders With Hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1267-1274.
4. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version (SCID-CV). Washington, DC. American Psychiatric Press; 1997.
5. Korbinian Brodmann, Brodmann's Localisation in the Cerebral Cortex. Smith-Gordon, London, UK, 1909/1994. ISBN 1-85463-028-8.
6. Langleben DD, Ruparel K, Elman I, Busch-Winokur S, Pratiwadi R, Loughhead J et al. Acute Effect of Methadone Maintenance Dose on Brain fMRI Response to Heroin-Related Cues. *American J Psychiatry* 2008; 165: 390-394.
7. Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH, Buchsbaum MS, Cheung AM et al. Response Inhibition in Adolescents Diagnosed With Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Childhood: An Event-Related fMRI Study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1650-1657.
8. Dillo W, Göke A, Prox-Vagedes V, Szycik GR, Donners-tag F et al. Neuronal correlates of ADHD in adults with evidence for compensation strategies – a functional MRI study with a Go/No-Go paradigm. *GMS Ger Med Sci* 2010; 8(20100419). ISSN 1612-3174.