

POTENCIALES EVOCADOS RELACIONADOS CON EVENTOS COGNOSCITIVOS

SERGIO F. RAMÍREZ, JOSÉ F. HERNÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

Los potenciales evocados relacionados con eventos (PRE) cognoscitivos, son potenciales de latencia media o larga que los procesan mentales del individuo sano o el enfermo, como respuesta a un estímulo auditivo, visual, motor o de tarea específica.

La primera descripción de los PRE fue realizada por Walter y colaboradores en 1960, que demostraron una onda lenta negativa evocable después de un estímulo (S1) y la realización de una tarea sensorial (S2) denominada “variante contingente negativa” (VCN). En la prueba original el S1 era constante e independiente del estímulo, mientras que S2 podía ser abolido con estímulo repetido con destello o a una serie de clicks. Sutton en 1965 describió un gran potencial de amplitud variable que aparece a los 300ms denominado P3 o P300, diferente a la VCN. En los siguientes 30 años, se evaluaron los cambios de los potenciales de la VCN y P300 y se describieron un conjunto de ondas positivas y negativas variables en individuos que realizan una tarea sensorial o motora específica. Los PRE han recibido varios nombres como: potencial evocado del paciente pensante, potencial evocado endógeno, potencial evocado obligatorio, potencial evocado cognitivo, y potencial de la atención.

En la actualidad hay diferentes técnicas para obtener los PRE, pero la de “Odd Ball” es la más conocida y usada. En este capítulo se discuten los diferentes tipos de PRE (Tabla 1), las consideraciones técnicas para obtener el P300, su identificación en el monitor y la experiencia en individuos

Tabla 1. Tipos de potencial relacionado con evento (PRE) en la práctica clínica.

1. Variante contingente negativa (VCN)
2. P300 o P3
3. Potenciales relacionados el movimiento

normales y en pacientes con déficit cognitivo. Adicionalmente se describen sus limitaciones, indicaciones e interpretación.

METODOLOGÍA Y TÉCNICA PARA OBTENER PRE, P300

Un individuo sano o enfermo recibe un estímulo auditivo, visual o somatosensorial, frecuente o infrecuente, con cambios de tono de rarefacción, que le permita diferenciar el tipo de estímulo de impulsos aleatorios. Esto sucede mientras el sujeto ejecuta una tarea usualmente motora, sensitiva, de memoria o de lenguaje. El método más usado es con estímulos auditivos (Tabla 2). Utilizando el sistema internacional 10-20 de colocación de electrodos, el electrodo a tierra se ubica en Fpz, los electrodos activos sobre Fz (fontal medial) y Cz (vertex). Los electrodos de referencia en A1 y A2 (lóbulos de la oreja) (Figura 1).

Técnica de “Odd Ball”

Se le indica al paciente cuales son los tonos auditivos frecuentes y cuales los raros e infrecuentes. Previamente se ha explicado al paciente una vez identifica un cambio de

individuos normales es la dificultad de la tareas y los estímulos poco discriminatorios aleatorios de rarefacción (Figura 3).

No se conocen cuales son con certeza los procesos de generación del P300. Se coincide en que intervienen los procesos de memoria y de asociación de diferentes áreas cerebrales. Estas áreas evalúan las

respuestas de ejecución. Por una parte, las vías de integración visual, auditiva, tacto, vibración, la atención, el tiempos de reacción y por la otra las áreas de integración frontoparietotemporal o frontoparieto visual por medio de las sustancia reticular activante.

PRE P300 EN ATENCIÓN SELECTIVA Y TAREAS DE MEMORIA

Los componentes negativos o positivos de los potenciales relacionados con la atención se evocan con estímulos auditivos, visuales o somatosensoriales. Los componentes N1 y P2 se relacionan con los procesos de atención, a diferencia de los que ignoran la tarea al estímulo auditivo frecuente y de rarefacción, que determinan la amplitud del potencial. Se consideran al menos seis procesos cerebrales, que generan N1 (50-150ms) que incluyen dos potenciales lentos denominados como procesamiento negativo y emparejamiento negativo. El N1 aumenta su amplitud y disminuye su latencia con tonos frecuentes e infrecuentes respectivamente y está implicado con los

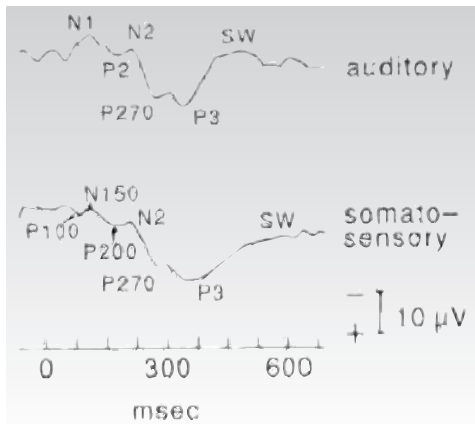


Figura 2. Identificación de los diferentes potenciales relacionados con eventos P300 en un sujeto normal.

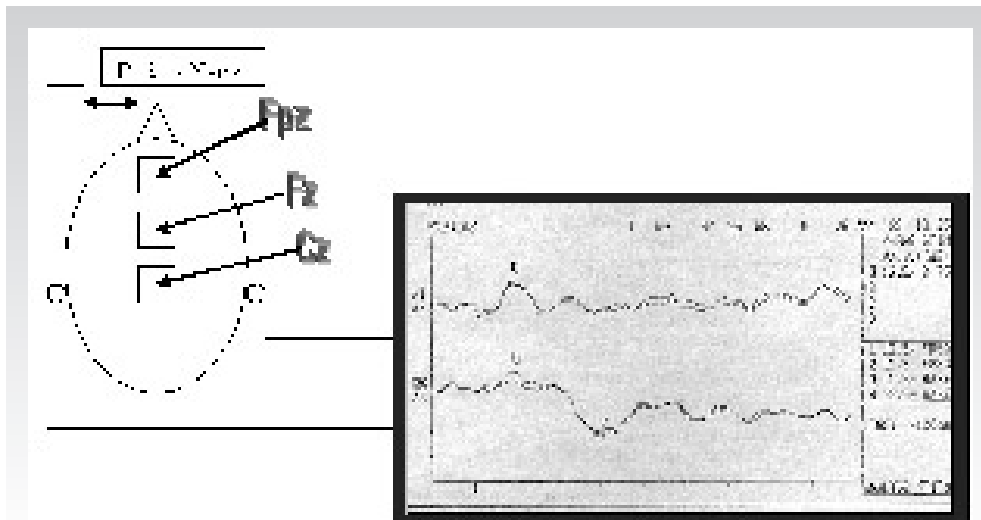


Figura 3. P300 normal. Se identifica la onda del componente mas positivo

procesos de memoria. Los de atención han sido documentados con latencias tan tempranas como de 40ms con el estímulo somatosensorial. Cuando el estímulo es visual se generan potenciales occipitales de 135 y 185 ms, parietales negativos de 175 ms, central de 150 más otro potencial negativo de 280ms.

Los PRE de memoria se obtienen con tareas visuales o auditivas específicas de dígitos o letras. El paciente avisa oprimiendo un del botón sostenido en una mano. El tiempo de reacción es de 20-50ms, pero las latencias positivas o negativas de los componentes de los PRE de memoria son más prolongados. Los PER con estímulos musicales son considerablemente más prolongados, con latencias de hasta de 600 ms. Las ventajas de considerar esta técnica es poder explorar la memoria verbal y no verbal con estímulos auditivos y visuales, evaluar y cuantificar el déficit de memoria y comparar en términos absolutos la memoria verbal y no verbal, para diferenciar entre la activación de los procesos de memoria, del recuerdo de manera específica.

Los PRE y tarea de lenguaje se registra como una onda negativa que ocurre 400 ms después de la presentación de una palabra, Variar la longitud de las palabras es una manera de medir el proceso semántico del lenguaje.

Consideraciones técnicas

Las recomendaciones generales hechas para los potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales no son relevantes para los PRE. Las frecuencias son relativamente mas bajas y el tiempo de estímulo es más prolongado. Es esencial el uso de amplificadores con constante de tiempo de por lo menos tres segundos a 3 db y 0.05Hz. Los filtros de alta frecuencia deben mantenerse entre 0-60 Hz para disminuir interferencia. El artificio más común proviene del parpadeo y movimiento ocular. Se monitoriza con el registro simultáneo de

electroculograma con electrodos colocados alrededor de globo ocular, epicanto y glabella, de tal manera que se pueden detectar los movimientos en cualquier dirección de los ojos.

Debido a la gran variabilidad y múltiples técnicas demostradas en la literatura médica para obtener los PRE, es pertinente obtener en cada laboratorio los valores de referencia normales para el P300 y VCN. Se recomienda tener en cuenta edad y reproducir al menos en dos ocasiones las respuestas, practicarlas a la misma hora y el mismo día a la semana, con la misma cantidad de sueño durante la noche anterior y considerar los medicamentos depresores del sistema nervioso que alteran la amplitud y la latencia de los potenciales.

En el laboratorio del Hospital Universitario Clínica San Rafael se obtuvieron valores normales, clasificando los pacientes por edad, bajo las mismas condiciones de temperatura, ambientales y hora, excluyendo los individuos que tomaban medicamentos depresores del sistema nerviosos central e ingesta de alcohol. Sea aplicó la técnica en diversos pacientes (Tabla 3).

APLICACIONES CLÍNICAS E INTERPRETACIÓN DEL PRE P300

Los PRE P300 pueden aplicarse en la clínica en pacientes con evidencia de alteraciones cognitivas como déficit de atención, memoria, hiperactividad, alteraciones del aprendizaje, déficit ejecutiva de la memoria, visoconstruccionales, agnosias, apraxias ideomotoras y diferentes tipos de demencia. De igual manera se utilizan en el monitoreo y seguimiento del tratamiento del paciente deprimido, con síndrome de fatigabilidad crónica, hiperactivos y autismo. En patologías específicas como los síndromes demenciales, enfermedad de Alzheimer, demencia de Korsakof, demencias corticales y subcorticales, demencias mixtas, complejo demencia-SIDA, intoxicación con aluminio e insuficiencia renal crónica. En psicosis orgánicas y no orgánicas

Tabla 3. Valores normales en adultos sanos entre los 21 y 78 años, grabados en paciente sentado, relajado en dos ocasiones el mismo día de la semana a temperatura mayor de 31 grados centígrados.

Número sujetos sanos	Edad	Sexo	P300 sin tarea	P300 con tarea	Promedio DS
26	R: 21-72 años	8	323.03 ms	329.19 ms	320.07 ms
	P: 53.11 años	Mujeres 16	DS 18.48 ms	DS 29.6 ms	24.07 MS
		Hombres			

como la esquizofrenia, enfermedad maniaco depresiva y depresión ansiosa. También han sido aplicados en paciente con trauma de cráneo severo y recientemente en el análisis cuantitativo y cualitativo de los procesos mentales en pacientes en coma, estado vegetativo, enclaustramiento y estado de conciencia mínimo como seguimiento y para establecer pronóstico. En pacientes con cefalea de tipo migraña, salvas y hemicraneas paroxísticas crónicas se han descrito cambios en la amplitud y latencia en los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales, así como en los PRE, específicamente en la VCN y P300. Estos cambios han servido para sugerir la base neurofisiológica y fisiopatogenia de las alteraciones corticales en migraña y cambios en procesamiento del pensamiento en los pacientes con cefalea en salvas, a diferencia de los pacientes con hemicraneas paroxísticas crónicas que no demuestran estos cambios. Esto concuerda con la hipótesis que son dos tipos distintos de dolor de cabeza y que los procesos de pensamiento están influenciados en pacientes con lesión o disfunción hipotalámica, como sucede en la cefalea en salvas. Una de sus aplicaciones especiales, es el seguimiento de la respuesta al tratamiento farmacológico de pacientes con depresión, hiperactividad y síntomas de hipoprosexia o la alteración de memoria ejecutiva propia de los síndromes demenciales. Otra indicación está en pacientes con epilepsia y deterioro cognoscitivo o seguimiento de la de atención por efecto de medicamento antiepiléptico.

Teniendo en cuenta las diferentes indicaciones en 1997, se determinaron en nuestro laboratorio los valores normales de del P300 sin tarea (ST) y con tarea motora (CT). Resultados con la prueba dedo nariz en individuos sanos (Tabla 3) se compararon con pacientes con alteraciones cognitivas de diversas etiología; enfermedad de Alzheimer temprana (EAL), enfermedad cerebrovascular de mediano vaso (ECVMV), demencia multifarcto (DMI) y enfermedad de Parkinson (EP) todas comprobadas por clínica, tomografía axial computada (TAC), resonancia magnética cerebral (RM) o gammagrafía de perfusión cerebral regional con HMPAO (SPECT) (Tabla 4). Se observaron las diferencias en el P300 sin tarea (ST) motora y con tarea (CT) motora en las diferentes patologías.

Veintiseis sujetos controles normales entre los 21 y 78 años, sin historia de tabaquismo, ingesta de medicamentos, alteraciones cognitivas de memoria, atención, lenguaje, apraxia, o trastorno del sueño se compararon con 36 pacientes, 10 con EVCVMV, 10 con DMI, 8 con EP y 6 con EAL. Se obtuvo el P300 en un equipo Nikon Hoden de 4 canales, con la técnica del "Odd Ball", descrita anteriormente, en posición sentada, relajados en una habitación acústicamente aislada. Se reprodujeron los resultados en dos ocasiones y se efectuaron a la misma hora y día de la semana. El P300 no varío con la edad en sujetos normales. Al comparar el grupo de sujetos normales y el grupo con alteraciones cognitivas, todos los sujetos normales (Figura 2) evocan el P300 ST y CT, a diferencia de los pacientes con déficit cognitivo donde 16 de 36 o 44.4% evocaron el P300 ST ($p < 0.05$). Los pacientes con alteraciones cognitivas demostraron un retardo significativo del P300 ST y CT ($p < 0.05$). Los pacientes con EP 7/8, el 87.5% evocaron el P300 ST a diferencia de la 1/6 (16.6%) con EAL, 4/10 (40%) con DMI, 6/10 (60%) y ECVMV ($P > 0.005$). Tres pacientes con alteraciones cognitivas no evocaron el P300 CT, 8.3% ($p < 0.005$). Concluimos que la latencia del P300 no varío con al edad en este grupo de pacientes. En conclusión hay un retardo significativo de la

Tabla 4. Valores del P300 en pacientes con alteraciones cognoscitivas y patologías específicas del HUCSR.

Diagnóstico	Número de pacientes que evocaron P300	Edad	P300 sin tarea Ms	P300 con tarea Ms	P MC NEMAR
Alzheimer	Sin tarea 1 / 6 Con tarea 2/6	R: 60 - 84 años Promedio 66.8 Años	406	R: 404 - 496 Promedio 509.6	P = 0.0002
Demencia vascular	Sin tarea 6 / 10 Con tarea 10 / 10	R: 34 - 84 años Promedio 66.08 años	R: 390 - 425 Promedio 407.83	R: 682 - 568 Promedio 472.66	P = 0.0002
ECV	Sin tarea 4 / 10 Con tarea 10 / 10	R: 29 - 79 años Promedio 56.2 años	R; 377 - 500 Promedio 410.5	R: 420 - 600 Promedio 486.4	P = 0.0002
Parkinson	Sin tarea 7 / 8 Con tarea 8/8	R: 54 - 84 años Promedio 70.12 años	R;372 - 420 Promedio 393.42	R: 378 - 544 Promedio 439.5	No hay diferencia significativa

latencia del P300 en pacientes con alteraciones cognitivas. Existe una diferencia significativa en realizar el P300 ST y CT con la prueba dedo-nariz en pacientes con EP, DMI, ECV y EAL. La ausencia del P300 ST en pacientes con EAL, podría ser un marcador de enfermedad temprana.

Como en otros estudios electrofisiológicos, la interpretación de los resultados de los PRE se analizan, la latencia, morfología, amplitud, la duración y especialmente el tiempo de reacción. Debido al gran rango de variabilidad de la amplitud y la latencia según los diferentes grupos de edad, tipo de estímulo y técnicas empleadas, es obligatorio tener valores normales en individuos sanos. Otros factores como el estado afectivo, movimiento de la cabeza, movimiento ocular, temperatura corporal, medicamentos y el diagnóstico clínico deben tenerse en cuenta.

Los hallazgos en las diferentes patologías son la prolongación de la latencia, disminución de la amplitud o ausencia del P300 con tarea y sin tarea. El valor significativo para el paciente

radica en la correlación clínica de los síntomas, especialmente la hipoprosexia, así como su seguimiento del tratamiento farmacológico. En los pacientes con deterioro cognoscitivo se prolonga la latencia, aumenta el tiempo de reacción y disminuye la amplitud o no se evoca el P300. La mejoría se puede observar en pacientes con P300 ausente, en los que después del tratamiento aparece el potencial esperado o hay aumento en la amplitud con disminución de la latencia. .

El P300, así como otros PRE constituyen una herramienta diagnóstica sensible en la detección de pacientes con déficit cognoscitivo, alteración de los procesos mentales superiores corticales y subcorticales involucrados en la atención, memoria pensamiento y conciencia. Dada su poca especificidad no orienta el diagnóstico etiológico y no discrimina entre los diferentes tipos de síntomas, signos, síndromes demenciales o encefalopáticos. Reflejan cuantitativamente procesos mentales superiores de atención, memoria, de las vías de integración y proyección cortical y subcortical

de los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, a través de la sustancia reticular activante en respuesta a estímulos visuales, auditivos, somatosensoriales.

LECTURAS RECOMENDADAS

- [1] **ALEXANDER JE, BAUER LO, KUPERMAN S, ET AL.** Hemispheric differences for P300 amplitude from an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol* 1996;21:189-196
- [2] **CANTER NL, HALLETT M, GROWDON JH.** Lecithin does not affect EEG spectral analysis or P300 in Alzheimer disease. *Neurology* 1982; 32: 1260 - 1266.
- [3] **DAFFNER KR, RENTZ DM, SCINTO LF, FAUST R, BUDSON A E, HOLCOMB PJ.** Pathophysiology underlying diminished attention to novel events in patients with early AD. *Neurology* 2001; 56: 1377 - 1383.
- [4] **EVERS S, BAUER B, SUHR B, HUSSTEDT IW, GROTEMAYER KH.** Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials. *Neurology* 1997;48:108-113.
- [5] **FINLEY WW, FAUX SF, HUTCHESON J, AMSTUTZ L.** Long-latency event-related potentials in the evaluation of cognitive function in children. *Neurology* 1985; 35: 323 - 327..
- [6] **FISCHER C, LUAUTÉ J, ADELEINE P, MORLET D.** Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* 2004; 63: 669 - 673.
- [7] **HINTERBERGER T, BIRBAUMER N AND HERTA F.** Assessment of cognitive function and communication ability in a completely locked-in patient. *Neurology* 2005; 64: 1307 - 1308.
- [8] **HONDA M, SUWAZONO S, NAGAMINE T, YONEKURA Y, SHIBASAKI H.** P300 abnormalities in patients with selective impairment of recent memory. *J Neurol Sci* 1996;139:95-105.
- [9] **KNIGHT RT, HILLYARD SA, WOODS DL, NEVILLE HJ.** The effects of frontal cortex lesions on event-related potentials during auditory selective attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;52:571-582
- [10] **LAUREYS S, PERRIN F, FAYMONVILLE M -E, SCHNAKERS C, BOLY M, BARTSCH V, ET. AL.** Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* Sep 2004; 63: 916 - 918.
- [11] **LEPPERT D, GOODIN DS, AND. AMINOFF MJ.** Stimulus recognition and its relationship to the cerebral event-related potential. *Neurology* 2003; 61: 1533 - 1537.
- [12] **SCHOENEN J.** Deficient habituation of evoked potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation. *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 71-78.