

# Potenciales evocados cognitivos en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente y benigna

M. Vázquez-Marrufo <sup>a,b</sup>, J. González-Rosa <sup>a,b</sup>, E. Vaquero-Casares <sup>a</sup>,  
P. Duque <sup>b</sup>, M. Borges <sup>b</sup>, G. Izquierdo <sup>b</sup>

## POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE Y BENIGNA

**Resumen.** Introducción. Conseguir una evaluación mejor del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple es uno de los grandes retos actuales. Un objetivo esencial es obtener, desde diferentes aproximaciones, la valoración objetiva del déficit, y que permitan su correlación con variables fisiológicas. Objetivo. Analizar las posibles modulaciones en componentes fisiológicos del procesamiento de la información relacionados con un déficit atencional en pacientes con diversos tipos de esclerosis múltiple. Sujetos y métodos. Participaron en el presente estudio 17 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, nueve pacientes con esclerosis múltiple benigna y 19 sujetos sanos. Se registraron sus respuestas conductuales en una tarea visuoespacial y, posteriormente, se realizó una prueba oddball auditiva en la que se registró la señal de electroencefalografía para la obtención de los potenciales evocados cognitivos. Se realizaron, asimismo, análisis de correlación entre las variables fisiológicas con variables clínicas propias del paciente. Resultados. Se encontraron un retraso en los tiempos de reacción durante el desarrollo de la tarea de Posner y un retraso en la latencia del componente P3 durante la realización de la tarea oddball en ambos grupos de pacientes con esclerosis múltiple. Conclusión. Los resultados obtenidos en este experimento confirman la presencia de deterioro atencional en ambos grupos de pacientes. La modulación exclusiva de la latencia del componente P3 sugiere que el deterioro atencional en estos pacientes al comienzo de la enfermedad se localiza en el procesamiento cognitivo central y, en principio, es producto de la desmielinización. [REV NEUROL 2009; 48: 453-8]

**Palabras clave.** Benigna. Esclerosis múltiple. N1. Oddball auditivo. P3. PEC. Remitente-recurrente.

## INTRODUCCIÓN

La evaluación del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple (EM) tiene un gran interés en la práctica clínica actual. Diversos estudios muestran altos porcentajes de déficit cognitivo en estos pacientes (alrededor de un 65%) [1]. Este deterioro cognitivo es causa de diferentes niveles de discapacidad en estos pacientes y, por tanto, les genera una calidad de vida peor [2].

Habitualmente, el deterioro cognitivo se evalúa mediante test neuropsicológicos, que han permitido comprobar que dicho deterioro en los pacientes con EM ya está presente en estadios tempranos de la enfermedad. Además, esta afectación no sigue el mismo curso en todos los pacientes, y pueden hallarse diversos patrones de deterioro cognitivo [3]. Una aproximación complementaria a la neuropsicología es la ofrecida desde la psicofisiología. En esta disciplina se han realizado numerosos estudios que permiten abordar los diversos deterioros cognitivos que pueden padecer estos pacientes, utilizando para ello tareas cognitivas específicas y donde además puede registrarse la señal electroencefalográfica contingente a la tarea en cuestión. Así se obtienen los potenciales evocados cognitivos (PEC), que se han aplicado en diversas patologías [4-6].

Aceptado tras revisión externa: 10.02.09.

<sup>a</sup> Laboratorio de Psicofisiología. Departamento de Psicología Experimental. Universidad de Sevilla. <sup>b</sup> Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. Manuel Vázquez-Marrufo. Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Doctor Fedriani, 3. E-41010 Sevilla. Fax: +34 954 551 784. E-mail: marrufo@us.es

Proyecto subvencionado por la Asociación Sanitaria Virgen Macarena, la Fundación MMA, el programa Ramón y Cajal del Ministerio de Educación y Ciencia de España, y el Plan Nacional de I+D+i del Ministerio de Educación y Ciencia (2007-2010).

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

En el caso concreto de la EM, diversos estudios han empleado esta aproximación con la intención de hallar los correlatos fisiológicos de deterioros cognitivos específicos. En particular, ha sido interesante la aplicación de los PEC para evaluar en qué nivel de la jerarquía del procesamiento de la información radica el deterioro (sensorial, motor o central) [7]. Diversos estudios han encontrado un retraso en la latencia de diversos componentes de los PEC para la modalidad auditiva, concretamente P2, N2 y P3 [1,8-10]. Sin embargo, también hay otros autores que sugieren que no se producen cambios [11].

Un estudio realizado en nuestro laboratorio corroboró la existencia de retrasos en la latencia del componente P3 en pacientes con EM [12]. En el estudio se empleó un paradigma de atención visuoespacial y se comprobó que los pacientes con EM benigna (EMB) y EM remitente-recurrente (EMRR) mostraban deterioros estadísticamente significativos respecto de un grupo control.

Otro de los resultados más interesantes en aquella investigación fue la evidencia de un deterioro cognitivo más pronunciado en los pacientes con la forma benigna. Este deterioro pudo observarse en las respuestas conductuales más lentas en estos pacientes respecto de un grupo con EMRR, y aún más respecto del grupo control. Además, el componente cognitivo P3 de los PEC mostró también una latencia mayor para el grupo de EMB frente a los otros dos grupos (control y EMRR).

Sin embargo, en aquel estudio no era posible descartar con absoluta certeza la posible influencia que podía ejercer la necesidad de realizar una respuesta motora en los ensayos donde se analizaba el componente P3 y que esto pudiera alterar de algún modo la interpretación de los datos [13].

El presente estudio tiene como principal objetivo analizar si es posible determinar con mayor precisión a qué nivel del procesamiento de la información se produce el deterioro en pacientes con la forma benigna y remitente-recurrente mediante un di-

seño experimental adecuado. En particular, el estudio consiste en una primera evaluación del estado atencional de los diversos participantes mediante el paradigma de Posner de atención visuoespacial. Posteriormente, los participantes realizan una tarea no motora (paradigma *oddball*), en la que se registra la actividad electroencefalográfica sin contaminación por su ejecución motora o su planificación.

Un segundo objetivo de la investigación es corroborar que los pacientes con la forma benigna siguen experimentando un deterioro cognitivo 'silente', que se manifiesta en una ejecución peor de las respuestas conductuales o latencias más retrasadas para los PEC que los sujetos control.

Por último, se realiza un análisis de correlación para localizar posibles relaciones entre las variables clínicas de todos los participantes en el estudio –años de evolución y puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)– y variables psicofisiológicas –conductuales y propias de los PEC–.

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Muestra

Participaron en el presente estudio 17 pacientes con EMRR (12 mujeres; edad:  $37,7 \pm 7,7$  años) y nueve pacientes con EMB (seis mujeres; edad:  $38,7 \pm 5,6$  años) seleccionados por la unidad de EM del Hospital Virgen Macarena (Sevilla), y un grupo de control sano con 19 participantes (12 mujeres; edad:  $33,3 \pm 9,1$  años).

Los criterios de inclusión que se exigieron para la participación de pacientes con EM fueron los siguientes: padecer una EM clínicamente definida según los criterios de Posner [14]; tener una puntuación en la escala EDSS [15] menor de 3,5; no haber padecido un brote neurológico en al menos un mes antes de la participación en el estudio; en el mismo período, no recibir tratamiento con esteroides o fármacos psicoactivos, ausencia de claros signos de depresión o alteraciones psiquiátricas y ausencia de alteraciones visuales o auditivas relevantes para las tareas que debían realizar (véase más adelante una completa descripción de éstas). Como criterio de inclusión particular para el grupo de EMB, se incluyó a aquellos pacientes con una EM clínicamente definida y al menos con ocho años sin la presencia de brotes neurológicos.

Ningún paciente del estudio había recibido anteriormente tratamiento con inmunomoduladores. El protocolo fue admitido por los comités éticos del Hospital Universitario Virgen Macarena y por el comité ético de la Universidad de Sevilla. Todos los sujetos participantes en el estudio dieron su consentimiento informado.

### Recogida y análisis de datos

#### Evaluación conductual prerregistro (paradigma de Posner)

Antes del registro del electroencefalograma durante la realización de un paradigma atencional de tipo *oddball* utilizando la modalidad sensorial auditiva, los pacientes realizaron una prueba denominada paradigma de Posner [16], en la que se pudo evaluar conductualmente la capacidad atencional visuoespacial de cada uno de los participantes en el experimento (Fig. 1). Téngase en cuenta que la prueba auditiva no requería ninguna respuesta motora por parte del sujeto. De esta manera, es posible evaluar el deterioro atencional en una primera prueba con las respuestas del sujeto y posteriormente realizar una tarea atencional equivalente en la que analizar los correlatos psicofisiológicos del deterioro sin la modulación propia de las respuestas.

La tarea consistía en este caso en la presentación de una clave espacial central (una flecha) que indicaba al sujeto hacia dónde tenía que orientar su atención en cada ensayo (campo visual izquierdo o derecho respecto de un punto de fijación central). Posteriormente, aparecía un estímulo (denominado 'imperativo' en este paradigma) localizado al azar (en el campo visual izquierdo o derecho), sobre el cual, se le pide al sujeto que ejecute una discriminación. Si el estímulo era un círculo con la forma de un damero de cuadrados rojos y negros (estímulo objetivo), el sujeto experimental debía pulsar el botón izquierdo del ratón con su dedo índice. En el caso de que el estímulo tuviera la misma forma, pero con cuadrados blancos y negros (estímulo estándar), no debía responder. Los estímulos podían aparecer en el lugar in-

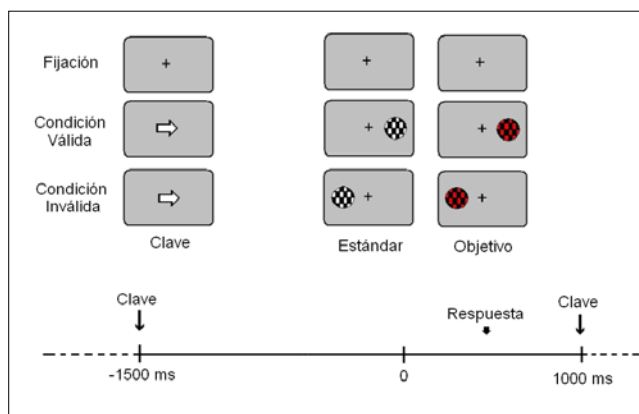


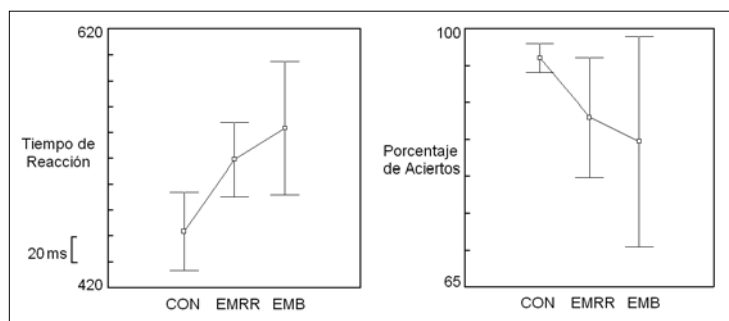
Figura 1. Diseño experimental del paradigma de Posner.

dicado por la flecha (condición válida) (un 80% de los ensayos) o en el lado opuesto (condición inválida) (un 20% de los ensayos). En el análisis realizado para analizar la capacidad atencional se consideraron todos los estímulos objetivos. La duración de presentación de los estímulos fue de 300 ms (clave y estímulos imperativos estándar y objetivo). El tiempo entre la presentación de la clave y los estímulos imperativos fue de 1,5 s, y el intervalo entre el estímulo imperativo y la clave de un nuevo ensayo, de 1 s. Todos los valores anteriores son respecto del inicio de la presentación de cada estímulo (*stimulus onset asynchrony*). Se presentaron cinco bloques con 200 ensayos cada uno. Se realizaron diversas pausas entre los bloques para prevenir la aparición de fatiga en los participantes. El número de estímulos objetivo correspondía al 25% de todos los que componían el experimento.

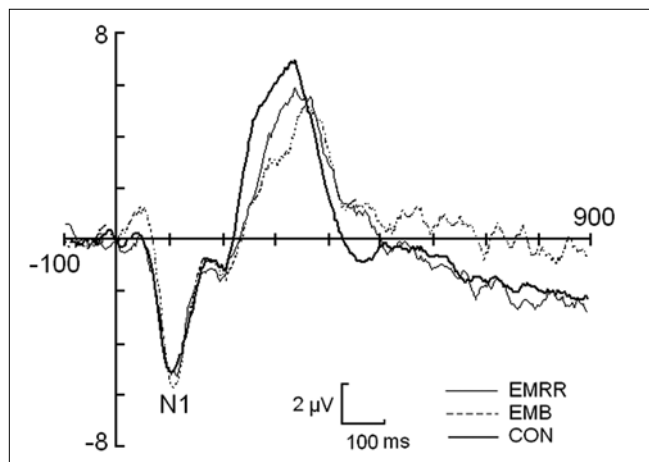
#### Evaluación psicofisiológica mediante PEC (paradigma *oddball*)

Se registró la actividad electroencefalográfica durante la realización de una tarea *oddball*, consistente en la discriminación atencional de estímulos auditivos infrecuentes en una secuencia de estímulos frecuentes. Los sujetos escucharon tonos con distinta frecuencia y probabilidad de ocurrencia (estándar: frecuencia, 1.000 Hz, y probabilidad, 0,8; y objetivo: frecuencia, 2.000 Hz, y probabilidad, 0,2). Los tonos se presentaron binauralmente a través de unos auriculares, con una dinámica acústica de 50 ms de meseta y 10 ms de intervalo para inicio y final del estímulo (tiempo total: 70 ms). La presentación de los estímulos estándar y objetivo fue en orden aleatorio. El intervalo interestímulo fue de 1 segundo y la intensidad de los estímulos era de 70 dB. Se presentaron dos bloques con 200 ensayos cada uno. La tarea que los sujetos debían realizar era contar mentalmente cuántos estímulos infrecuentes habían aparecido en el total de las presentaciones. El número acertado era 40. Para evitar una posible contaminación por artefactos oculares durante el desarrollo de la prueba auditiva, se requirió al sujeto experimental que mantuviera su mirada en un punto de fijación localizado en una pantalla a una distancia de 70 cm de sus ojos. Además, se realizó una monitorización de los electrodos oculares para rechazar aquellos ensayos donde se produjera movimiento de los ojos (HEOG) (desviación de la señal fuera del rango de  $\pm 75 \mu V$ ) y la posibilidad de reducir el artefacto por parpadeo (empleando la derivación VEOG) basada en el sistema de reducción ocular del equipo Neuroscan.

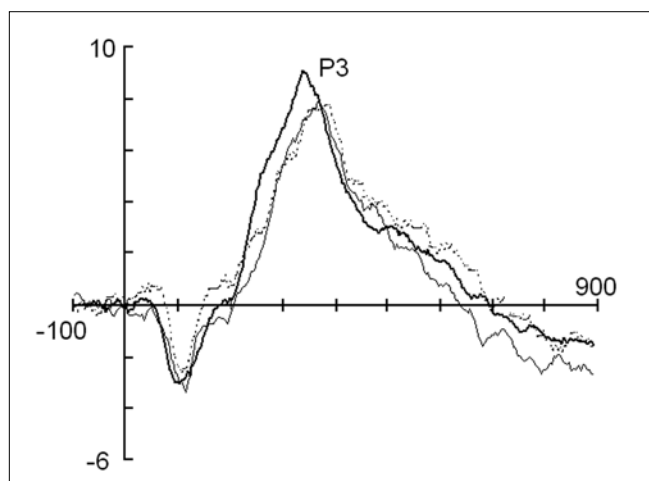
La señal electroencefalográfica se obtuvo de diversas derivaciones pertenecientes al sistema 10-20 (Fz, Cz, Pz, F3, F4, C3, F4, P3, F4, T5, F6, O1 y O2) [17]. Este registro fue monopolar referenciado al mastoide derecho y posteriormente rereferenciado al mastoide izquierdo. En el amplificador se aplicó un filtro de paso de banda (0,01-100 Hz) y, posteriormente, se realizó una digitalización de la señal a 250 Hz. Las medidas de amplitud se realizaron respecto a la línea de base (-100 a 0 ms) y para la latencia se consideró, en el caso del componente N1, el valor más negativo contemplado entre las latencias de 85 a 150 ms posteriores a la llegada del estímulo. En el caso del P3, se tomó el valor más positivo comprendido entre los 300 y los 500 ms. La evaluación de cada valor individual para la latencia y la amplitud se calculó sólo para el estímulo infrecuente (objetivo). Además, dado que la derivación con la mayor amplitud para cada uno de los componentes analizados fue equivalente entre los tres grupos experimentales, el cálculo se apli-



**Figura 2.** Respuestas conductuales (tiempos de reacción) en los diversos grupos experimentales para el paradigma de Posner. CON: grupo control; EMB: esclerosis múltiple benigna; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente.



**Figura 3.** Grandes promedios para los potenciales evocados cognitivos de los diversos grupos: derivación Cz donde se produce la máxima amplitud del componente N1.



**Figura 4.** Grandes promedios para los potenciales evocados cognitivos de los diversos grupos: derivación Pz donde se produce la máxima amplitud del componente P3 en todos los grupos.

có en el electrodo que mostraba la máxima amplitud para estos componentes en los grandes promedios (Cz para el componente N1 y Pz para el componente P3).

**Análisis estadístico**

En primer lugar se realizó una comparación para la variable edad entre los diversos grupos empleando un análisis *t* pareado para muestras independientes. Asimismo, se realizó el mismo análisis entre los dos grupos de pacientes con

EM para las variables ‘años de evolución’ y ‘puntuación EDSS’. Todos estos análisis se realizaron para comprobar que no existían diferencias relevantes para estas variables entre los diversos grupos.

Posteriormente, se realizó una comparación entre las medias de los diversos grupos (control, EMRR y EMB) mediante un análisis *t* pareado de muestras independientes para las variables psicofisiológicas (conductuales: tiempos de reacción y porcentaje de aciertos; y las latencias y amplitudes de los PEC: N1 y P3).

Además del estudio comparativo entre los grupos, se realizó un análisis de correlaciones empleando la *r* de Pearson para las diversas variables clínicas controladas en los pacientes (puntuación en la escala EDSS y años de evolución) y las variables conductuales y psicofisiológicas registradas (tiempo de reacción, porcentaje de aciertos, amplitud y latencia de los componentes N1 y P3). En todos los casos, se consideró una probabilidad < 0,05 como nivel estadísticamente significativo.

**RESULTADOS**

El análisis de comparación entre las edades de los diferentes grupos demostró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos para esta variable (*p* > 0,05 en todos los casos). Sí se observaron valores significativos de diferencia en los años de evolución de la enfermedad entre los grupos de pacientes (EMRR y EMB) (*t* = 3,757, *p* < 0,001) (Tabla). Este dato era de esperar, dado que uno de los criterios para la definición del grupo de EMB es que hayan transcurrido más de ocho años desde que se realizara el diagnóstico. Además, se observó que las puntuaciones medias para la EDSS entre los grupos de pacientes no difirieron estadísticamente (EDSS grupo EMRR: 1,6 ± 0,8; EDSS grupo EMB: 1,9 ± 1,2) (*p* > 0,05).

**Evaluación conductual (paradigma de Posner)**

En cuanto a la evaluación del posible deterioro atencional mediante las respuestas conductuales (tiempo de reacción), ambos grupos con EM mostraron latencias superiores en sus respuestas conductuales en el paradigma de Posner (Tabla y Fig. 2). En particular, el grupo de pacientes con la forma benigna fue el que mostró los tiempos más largos respecto al grupo control (*t* = 3,079; *p* = 0,005) (EMB: 543 ms ± 67; control: 463 ms ± 63) (diferencia: 80 ms). También el grupo EMRR mostró tiempos de reacción mayores que el grupo control (EMRR: 519 ms ± 56) (*t* = 2,092; *p* = 0,044), si bien la diferencia fue menor (diferencia: 56 ms). El análisis entre los dos grupos con EM no reveló diferencias entre ellos.

En el análisis del porcentaje de aciertos, los resultados fueron en la misma dirección a los observados en los tiempos de reacción. Los pacientes mostraron menores porcentajes de aciertos respecto al grupo control (*t* = 2,597; *p* < 0,001) (EMB: 84,6 ± 18,4; control: 96 ± 4). También el grupo EMRR mostró peores porcentajes de aciertos que el grupo control (EMRR: 87,9 ± 15,9) (*t* = 2,16; *p* = 0,035). El análisis entre los dos grupos con EM no reveló diferencias entre ellos.

**Evaluación psicofisiológica (paradigma oddball sin respuesta motora)**

La realización de la tarea de contar los estímulos infrecuentes se llevó a cabo con total normalidad por parte de los pacientes. Respecto al análisis de los componentes de los PEC, los valores de latencia y amplitud del componente N1 auditivo no mostraron diferencias ni en la amplitud ni en la latencia entre los diferentes grupos de EM y el grupo control o entre los dos grupos con EM (Tabla y Fig. 3). Sin embargo, en el caso del componente P3 sí pudo observarse una diferencia para los valores de latencia de este componente entre los pacientes con EM respecto de los representantes del grupo control (Tabla y Fig. 4). En primer lugar, el grupo EMRR mostró un retraso en la latencia del pico respecto del grupo control de 21 ms (*t* = 2,092; *p* = 0,044) (EMRR: 363 ms ± 37; control: 342 ms ± 21). En el caso del grupo de pacientes con la forma benigna, el retraso fue algo mayor (28 ms) (*t* = 3,213; *p* = 0,003) (EMB: 370 ms ± 21). La amplitud del componente P3 no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos.

Por último, el análisis de correlaciones no mostró relación estadísticamente significativa entre las variables clínicas (puntuación EDSS y años de evolución) y las variables psicofisiológicas empleadas (tiempos de reacción, porcentaje de aciertos, amplitud y latencia de los componentes N1 y P3).

## DISCUSIÓN

El primer resultado que cabe destacar es la peor ejecución estadísticamente significativa en la tarea atencional visuoespacial por parte de los pacientes con EM respecto del grupo control. Esta peor realización de la tarea por parte de los pacientes se observó tanto en los tiempos de reacción como en el porcentaje de aciertos, lo cual descarta cualquier interpretación basada en la compensación de velocidad por precisión como justificación de los cambios en los pacientes. Esta peor ejecución apoya estudios previos que han observado deterioro atencional en esta clase de pacientes [3,7].

A pesar de que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EM, la media de los tiempos de reacción para los pacientes con la forma benigna fue mayor que la mostrada por los pacientes con la forma remitente-recurrente. Este retraso en pacientes con la forma benigna se ha hallado anteriormente en estudios de nuestro grupo [12] y sugiere que es necesaria una evaluación más exhaustiva de los posibles deterioros cognitivos en estos pacientes a pesar de la ausencia de brotes o de un deterioro en sus capacidades físicas. Conviene destacar que la pertenencia a un grupo u otro (EMB o EMRR) no es garantía suficiente para indicar qué grado de deterioro cognitivo sufrirá el paciente. Algunos pacientes EMRR y EMB pueden mostrar niveles de respuesta próximos a la media de los sujetos control o incluso mejores (Tabla).

El segundo resultado destacable del estudio es el correlato fisiológico del deterioro cognitivo mostrado por estos pacientes. En particular, el componente P3 ha mostrado un retraso significativo en su latencia para ambos grupos respecto del valor del grupo control. Este resultado refuerza la línea de algunos estudios de que el componente P3 muestra un retraso en su latencia para esta enfermedad [8-10]. Además, este retraso no ha mostrado diferencias significativas entre ambos grupos EM, pero se observó un mayor retraso en la latencia del pico para la forma benigna frente al grupo EMRR. Este resultado, de hecho, se ha observado en un estudio anterior [12] que empleaba estimulación visual. Parece, por tanto, que el deterioro atencional que sufren estos pacientes es independiente de la modalidad sensorial y afecta a niveles más complejos del procesamiento de la información que los meramente sensoriales, y se pone de manifiesto

por la alteración observada en el componente P3 [10,18,19]. Otra evidencia de que el deterioro observado en estos pacientes afecta a procesos cognitivos más centrales y no tanto a los de carácter sensorial es la ausencia de cualquier diferencia (tanto en latencia como en amplitud) en el componente N1. Este componente temprano se ha relacionado con los primeros estadios del procesamiento cortical de la información auditiva [20]. La ausencia de un retraso en la latencia del pico de este componente sugiere la inexistencia de retrasos significativos en las fases previas de análisis sensorial subcortical o en las corticales contingentes a este componente temprano [21,22].

Una mejora sustancial en este estudio en relación con la bibliografía es que los potenciales evocados se obtuvieron sin la modulación de la actividad cerebral dependiente de la ejecución

**Tabla.** Valores individuales para pacientes.

	LAT-N1	AMP-N1	LAT-P3	AMP-P3	TR	Edad	AE	EDSS
EMRR_1	155	-1,49	403	9,8	587	40	14	1,5
EMRR_2	116	-4,18	388	5,34	490	32	4	2
EMRR_3	104	-5,49	355	2,3	488	31	2	0
EMRR_4	104	-6,08	360	9,1	560	41	4	1,5
EMRR_5	99	-10,27	355	12,9	540	29	2	1
EMRR_6	144	-8,12	375	6,5	455	52	8	3
EMRR_7	109	-7,46	350	4,5	473	53	18	2
EMRR_8	124	-5,27	307	8,6	548	42	2	2
EMRR_9	99	-8,4	472	5,8	642	38	7	1,5
EMRR_10	86	-6,22	332	12	480	38	3	2,5
EMRR_11	125	-2,92	375	8,7	411	35	5	1,5
EMRR_12	86	-7,25	347	13,9	493	46	6	3
EMRR_13	96	-15,09	373	16	552	24	5	1,5
EMRR_14	132	-6,33	319	10,4	550	32	3	1,5
EMRR_15	116	-3,33	324	12,4	470	34	1	0
EMRR_16	108	-7,89	375	16,6	535	41	5	1,5
EMRR_17	105	-6,15	365	5,1	547	34	6	1,5
<i>EMRR</i>	<i>112 ± 19</i>	<i>-6,5 ± 3,1</i>	<i>363 ± 37</i>	<i>9,4 ± 4,1</i>	<i>519 ± 56</i>	<i>37,7 ± 7,7</i>	<i>5,5 ± 4,4</i>	<i>1,6 ± 0,8</i>
EMB_1	104	-6,22	383	7,6	552	45	10	1
EMB_2	104	-4,17	394	6,8	606	37	8	0
EMB_3	109	-6,01	384	8,5	544	43	8	3,5
EMB_4	116	-6,03	342	3,8	418	36	22	2,5
EMB_5	111	-9,81	345	5,4	544	36	10	1,5
EMB_6	104	-3,54	375	9,4	630	46	16	3,5
EMB_7	132	-5,93	347	14,4	490	28	12	1
EMB_8	104	-8	360	15	606	41	12	2
EMB_9	132	-6,39	396	8	500	37	14	2,5
<i>EMB</i>	<i>113 ± 11</i>	<i>-6,2 ± 1,8</i>	<i>370 ± 21</i>	<i>8,7 ± 3,7</i>	<i>543 ± 67</i>	<i>38,7 ± 5,6</i>	<i>12,4 ± 4,4</i>	<i>1,94 ± 1,2</i>

**Tabla.** Valores individuales para pacientes (cont.).

	LAT-N1	AMP-N1	LAT-P3	AMP-P3	TR	Edad
CON_1	91	-5,16	348	7,85	481	26
CON_2	124	-5,97	332	15,3	406	31
CON_3	114	-7,78	320	13,9	526	23
CON_4	129	-6,69	352	8	489	25
CON_5	96	-7,59	347	5,5	573	41
CON_6	91	-2,08	408	13,4	550	34
CON_7	149	-5,8	347	9,2	430	31
CON_8	101	-8,13	342	3,6	476	54
CON_9	96	-1,46	306	12,4	398	38
CON_10	109	-4,31	335	7,1	507	23
CON_11	88	-2,23	332	3,25	495	35
CON_12	132	-3,37	327	6,6	484	51
CON_13	106	-6,46	360	12,1	382	26
CON_14	91	-9,73	339	11,5	342	26
CON_15	106	-4,54	360	14,6	419	35
CON_16	93	-2,6	342	11,6	522	42
CON_17	106	-11,5	345	9	505	35
CON_18	104	-6,16	327	15,8	398	22
CON_19	104	-4,8	335	5,7	422	36
<i>CON</i>	<i>107 ± 16</i>	<i>-5,6 ± 2,6</i>	<i>342 ± 21</i>	<i>9,8 ± 3,9</i>	<i>463 ± 63</i>	<i>33,3 ± 9,1</i>

AE: años de evolución; AMP: amplitud; CON: control; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EMB: esclerosis múltiple benigna; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; LAT: latencia; TR: tiempo de reacción.

de respuestas o su simple preparación [13]. Podemos, por tanto, concluir que los retrasos en el pico del componente P3 se deben a deterioros relacionados con la conducción en estadios cognitivos del procesamiento de la información, sin ningún tipo de modulación atribuible a procesos de planificación o de realización de la respuesta motora.

En cuanto a las posibles modulaciones de la amplitud, éstas no se produjeron entre ninguno de los grupos participantes. Esto sugiere que, probablemente, el deterioro atencional en estos pacientes no se debe a una pérdida de sustancia gris, sino que más bien lo causa el proceso de desmielinización característico de esta enfermedad. Diversos estudios han demostrado que, efectivamente, este tipo de retrasos en la latencia del P3 se producen en pacientes con patologías desmielinizantes [8-10], así como en otras variables que dependen de una correcta conducción del potencial eléctrico en el cerebro, como es la coherencia electroencefalográfica [23].

Respecto al análisis de correlaciones, el estudio ha permitido observar que ninguna de las variables conductuales o PEC pare-

cen correlacionar con las variables clínicas del paciente (años de evolución o puntuación EDSS). Esto sugiere que la evaluación de los potenciales deterioros cognitivos que experimentan esta clase de pacientes no parece adecuada empleando los años de evolución, lo que plantea un curso variable en el deterioro entre los distintos pacientes. En este mismo sentido, y comentado por otros autores [24, 25], tampoco parece que la escala EDSS comúnmente empleada en EM permita valorar, al menos con detalle, el deterioro cognitivo que el paciente experimenta. Estos resultados indican que es necesario evaluar el deterioro cognitivo con mayor precisión empleando baterías neuropsicológicas o pruebas psicofisiológicas como las empleadas en este trabajo.

Respecto al debate que surge en esta clase de estudios sobre la capacidad diagnóstica de los PEC en esta patología en particular, resulta obvio, a la luz de los resultados, que un retraso en la latencia del componente P3 no permite predecir si el paciente pertenece al grupo de EMB o al de EMRR. Por ejemplo, algunos pacientes con EMB poseen latencias en su P3 con valores similares a los del grupo control. Lo mismo ocurre con los pacientes con EMRR. Realmente, la información que proporcionan tanto las respuestas conductuales como los correlatos psicofisiológicos (PEC) utilizando paradigmas atencionales específicos de este estudio es la de valorar el grado de deterioro cognitivo que padece el paciente [26]. Esta aproximación puede, por tanto, ser útil en diversos aspectos. En primer lugar, permite valorar a qué nivel del procesamiento de la información se está produciendo el deterioro gracias a la excelente resolución temporal que poseen los PEC [27]. Además, dicha valoración puede realizarse con estimulación de diversas modalidades sensoriales, ya que una modalidad puede verse más comprometida que otra. Asimismo, permite evaluar si un tratamiento, bien farmacológico, bien de rehabilitación neuropsicológica, resulta eficaz para un proceso cognitivo específico (atención, memoria, etc.). Si esta hipótesis es correcta, la latencia

del componente afectado (P3) debería mostrar un adelanto de su latencia, por ejemplo, tras un proceso de rehabilitación.

En conclusión, el retraso tanto en las respuestas conductuales como en la latencia del componente P3, evaluado de forma independiente, permite afirmar que los pacientes con EM pueden sufrir deterioros atencionales de diverso grado, y resulta particularmente interesante resaltar que algunos pacientes con la forma benigna, de hecho, muestran puntuaciones peores que pacientes con la forma remitente-recurrente. Cabe destacar que la evaluación psicofisiológica del deterioro cognitivo realizada en este estudio permite detectar cambios sutiles en la capacidad cognitiva de los pacientes desde fases tempranas de la enfermedad (todos los pacientes poseían una puntuación EDSS < 3,5).

El gran reto que hay por delante es tratar de realizar una mejor caracterización del deterioro cognitivo mediante pruebas psicofisiológicas, estudiando las diversas formas de la EM y los distintos hitos de su cronología, que podrán ayudar a comprender el impacto que sobre la cognición produce esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ellger T, Bethke F, Frese A, Luettmann RJ, Buchheister A, Ringelstein EB, et al. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis: a cross-sectional study. *J Neurol Sci* 2002; 205: 35-40.
2. Delgado-Mendilívar JM, Cadenas-Díaz JC, Fernández-Torrico JM, Navarro-Mascarell G, Izquierdo G. Estudio de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2005; 41: 257-62.
3. Arnett P, Forn C. Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2007; 44: 166-72.
4. Idiazábal-Aletxa MA, Saperas-Rodríguez M. Procesamiento auditivo en el trastorno específico del lenguaje. *Rev Neurol* 2008; 46 (Supl 1): S91-5.
5. Idiazábal-Aletxa MA, Boque-Hermida E. Procesamiento cognitivo en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 2): S49-51.
6. Mateos-Mateos R, Arizcun-Pineda J, Portellano JA, Pérez-Serrano JM, Valle-Trapero M, Martínez-Arias R, et al. Potenciales evocados en una población de niños menores de 1.500 gramos: descripción y probabilidades. *Rev Neurol* 2006; 42: 455-61.
7. Magnano I, Aiello I, Piras MR. Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *J Neurol Sci* 2006; 245: 117-22.
8. Gil R, Zai L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T, et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 88: 182-7.
9. Gerschlagner W, Beisteiner R, Deecke L, Dimberger G, Endl W, Kollegger H, et al. Electrophysiological, neuropsychological and clinical findings in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b: a 1-year follow-up. *Eur Neurol* 2000; 44: 205-9.
10. Polich J, Romine JS, Sipe JC, Aung M, Dalessio DJ. P300 in multiple sclerosis: a preliminary report. *Int J Psychophysiol* 1992; 12: 155-63.
11. Sailer M, Heinze HJ, Tendolkar I, Decker U, Kreye O, v Rolbicki U, et al. Influence of cerebral lesion volume and lesion distribution on event-related brain potentials in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 1049-55.
12. González-Rosa J, Vázquez-Marrufó M, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gamero MA, et al. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neurosci* 2006; 7: 39.
13. Gómez CM, Vaquero E, Vázquez M, González-Rosa JJ, Cardoso MJ. Alternate response preparation in a visuomotor serial task. *J Mot Behav* 2005; 37: 127-34.
14. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines research protocols. *Ann Neurol* 1983, 13: 227-31.
15. Kutzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
16. Posner MI, Walker JA, Friendrich FJ, Rafal RD. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci* 1984; 4: 1863-74.
17. Jasper HH. The ten-twenty electrode system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371-5.
18. Idiazábal-Alecha MA, Rodríguez-Vázquez S, Guerrero-Gallo D, Vicent-Sardinero X. Utilidad de los potenciales evocados cognitivos en la valoración de la efectividad del tratamiento con metilfenidato en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl 1): S37-42.
19. Bennys K, Portet F, Touchon J, Rondouin G. Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24: 405-12.
20. Teder W, Alho K, Reinikainen K, Näätänen R. Interstimulus interval and the selective-attention effect on auditory ERPs: 'N1 enhancement' versus processing negativity. *Psychophysiology* 1993; 30: 71-81.
21. Lew HL, Gray M, Poole JH. Temporal stability of auditory event-related potentials in healthy individuals and patients with traumatic brain injury. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24: 392-7.
22. Valkonen-Korhonen M, Purhonen M, Tarkka IM, Sipilä P, Partanen J, Karhu J, et al. Altered auditory processing in acutely psychotic never-medicated first-episode patients. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 17: 747-58.
23. Leocani L, Locatelli T, Martinelli V, Rovaris M, Falautano M, Filippi M, et al. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 192-8.
24. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91.
25. Comi G, Filippi M, Rovaris M, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T. Clinical, neurophysiological, and magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (Suppl 1): S21-5.
26. Comi G, Martinelli V, Locatelli T, Leocani L, Medaglini S. Neurophysiological and cognitive markers of disease evolution in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4: 260-5.
27. Hillyard SA, Anllo-Vento L. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 781-7.

**COGNITIVE EVOKED POTENTIALS IN REMITTING-RELAPSING  
AND BENIGN FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS**

**Summary.** Introduction. *The assessment of the cognitive impairment in the multiple sclerosis disease is one of the most relevant challenges nowadays. An essential objective is to obtain diverse approaches that allow valuing objectively this impairment and its correlation with physiological variables.* Aim. *To analyze the possible modulations in physiological components of the information processing (ERPs) related with an attentional deficit in diverse classes of patients with multiple sclerosis.* Subjects and methods. *17 patients with remitting-relapsing multiple sclerosis, 9 patients with benign multiple sclerosis and 19 healthy subjects participated in the study. Behavioral performance in a visuo-spatial task (Posner paradigm) and later, an auditory oddball test was carried out where electroencephalography signal was registered to obtain ERPs. Correlation analyses were calculated between patient variables (EDSS or disease duration) and psychophysiological variables.* Results. *A delay in the reaction time during the development of the Posner task and a delay in the latency of the component P3 during the realization of the oddball task were found in both groups of patient with multiple sclerosis.* Conclusion. *The data obtained in this experiment confirm the presence of attentional impairment in patients with diverse forms of multiple sclerosis. The exclusive modulation of the P3 latency component suggests that the impairment in these patients, at the beginning of the disease, is localized at a central level of cognitive processing and is product of the demyelinating process.* [REV NEUROL 2009; 48: 453-8]  
**Key words.** *Auditory oddball. Benign. ERPs. Multiple sclerosis. N1. P3. Remitting-relapsing.*