

Medición del potencial evocado cognitivo, P300, en un grupo de individuos colombianos sanos

Cognitive Evoked Potential Measurement, P300, in a group of healthy Colombian individuals

Medição do potencial evocado cognitivo P300 em um grupo de indivíduos colombianos sadios

Natalia Gutiérrez Giraldo, MD¹, Carlos E. Rangel Galvis, MD¹, José Rafael Tovar C., PhD²

Recibido: octubre 2 de 2012 • Aceptado: mayo 7 de 2013

Para citar este artículo: Gutiérrez Giraldo N, Rangel Galvis CE, Tovar JR. Medición del potencial evocado cognitivo, P300, en un grupo de individuos colombianos sanos. Rev Cienc Salud 2013; 11 (2): 195-204.

Resumen

Los potenciales evocados cognitivos son mediciones electrofisiológicas relacionadas con procesos que tienen que ver con ciertas funciones cognitivas. El potencial cognitivo P300 está específicamente relacionado con procesos de atención. *Objetivo:* Identificar valores para la latencia y amplitud de onda P300 en una muestra de individuos colombianos y describir su comportamiento con respecto a edad, género y escolaridad de los sujetos. *Materiales y métodos:* Se estudiaron 122 sujetos sanos entre los 6 y 80 años, se practicó medición del potencial según la metodología odd-ball, en las derivaciones Cz y Pz. *Resultados:* Se identificaron valores medianos, mínimos y máximos para diferentes grupos etarios y se estableció que la latencia de la onda P300 aumenta con la edad de los individuos y que, por el contrario, la amplitud de la misma tiende a disminuir. De igual forma, al correlacionar latencia y amplitud, se evidenció una relación inversa. *Conclusiones:* No se encontraron diferencias para latencia y amplitud de onda relacionadas con el género ni la escolaridad de los sujetos, ni tampoco se halló diferencia al realizar la medición en la derivación Pz comparada con la onda obtenida en la derivación Cz.

Palabras clave: *potencial evocado cognitivo, individuos sanos, derivación Pz, derivación Cz.*

Abstract

Cognitive evoked potentials are electrophysiological measurements of cognitive functions. Cognitive potential P300 is specifically related to attention processes. *Objective:* The aim of this study is to establish reference values for latency and amplitude of P300 wave in the Colombian popu-

¹ Universidad El Bosque. Correo electrónico: natisguti@hotmail.com

² Centro de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Correo electrónico: rtovar34@hotmail.com

lation and determine their variability with age, gender and education of the subjects. *Materials and methods:* We studied 122 healthy subjects between 6 and 80 years, are practical potential measurement methodology as odd-ball, in leads Cz and Pz. *Results:* We were able to establish reference values for different age groups, and statistical significance was found with which the latency of P300 wave increases with the age of individuals, and instead thereof the amplitude tends to decrease. Similarly to correlate latency and amplitude was shown an inverse relationship between them. *Conclusions:* No differences were found for latency and wave amplitude, gender-related or school subjects as well as no difference was found when measuring the Pz derivation obtained compared with the wave in lead Cz.

Keywords: *potential, cognitive evoked, healthy individuals, derivation Pz, derivation Cz.*

Resumo

Os potenciais evocados cognitivos são medições eletrofisiológicas das funções cognitivas. O Potencial Cognitivo P300 está relacionado com processos de atenção. *Objetivo:* Estabelecer valores de referência para a latência e a amplitude de onda P300 na população colombiana e determinar sua variabilidade na presença de variáveis como a idade, o gênero e a escolaridade dos indivíduos. *Materiais e métodos:* Em uma amostra de 122 indivíduos sãos, com idades entre os 6 e os 80 anos, mensurou-se o potencial segundo a metodologia odd-ball nas derivações Cz e Pz. *Resultados:* Estabeleceram-se valores de referência para diferentes grupos de idade e verificou-se que a latência da onda P300 aumenta com a idade dos indivíduos, enquanto que a amplitude da onda tende a diminuir. *Conclusões:* Um estudo de correlação entre a latência e a amplitude permitiu evidenciar que existe uma relação inversa entre as duas características. Quanto ao gênero e a escolaridade, não foram observadas diferenças para a latência e a amplitude da onda, tanto na derivação Pz quanto na derivação Cz.

Palavras-chave: *potencial, evocado cognitivo, indivíduos saudáveis, derivação Pz, derivação Cz.*

Los potenciales evocados cognitivos o relacionados con evento son mediciones electrofisiológicas relacionadas con procesos que tienen que ver con ciertas funciones cognitivas. Fue descrito por Sutton, en 1965, como un potencial de latencia larga relacionado con eventos endógenos (1). El potencial cognitivo P300 está específicamente relacionado con procesos de atención, el cual se cree puede ser influenciado de manera directa por la edad de los individuos y puede verse afectado tras diferentes patologías de origen psiquiátrico y neurológico que

pasarían desapercibidas en el examen físico, influyendo significativamente de manera negativa en la integración sociolaboral de estos pacientes (1-4). Algunos autores como Santos y otros han evaluado el comportamiento del evocado P300 en poblaciones específicas (5-9). En el caso colombiano, los estudios encontrados a la fecha han sido ejecutados con individuos enfermos; no se encontraron estudios en población sana, razón por la que se considera importante identificar posibles valores de referencia en estos individuos, utilizando una técnica precisa

y su comportamiento de acuerdo con la edad y otras características propias (11). Con este estudio esperamos tener una primera aproximación a lo que podrían ser los valores de referencia para individuos sanos colombianos, lo que posibilitará tener un punto de partida para el desarrollo de futuros estudios que permitan estandarizar el comportamiento de la onda en tal población. Contar con valores de referencia sería útil para diagnosticar patologías –como trastorno de déficit de atención e hiperactividad, varios tipos de demencia, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia, entre otras–, establecer su pronóstico y hacer seguimiento a los efectos del tratamiento farmacológico en casos específicos como trastorno de déficit de atención; igualmente, podría ser útil la medición de este parámetro en pacientes con síndrome de enclaustramiento para determinar su actividad cerebral. En pacientes esquizofrénicos, por ejemplo, se ha encontrado una disminución en la amplitud del potencial P300 con respecto al grupo control y una prolongación en la latencia del mismo; en pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad se ha observado prolongación de la latencia del potencial sin una clara influencia sobre la amplitud, con disminución de dicha latencia al recibir tratamiento farmacológico específico; en pacientes con enfermedad de Parkinson, por el contrario, los hallazgos se relacionan con disminución en la amplitud del potencial P300 y en pacientes con sospecha de síndrome de enclaustramiento se esperaría encontrar reproducibilidad de la onda, a pesar de su condición médica (6, 10-12).

Materiales y métodos

Se desarrolló un estudio descriptivo con alcance correlacional, en el que se incluyeron 122 individuos voluntarios sanos, 79 de ellos de sexo femenino y con edades entre 6 y 74 años. Todos los participantes asistían a una Institu-

ción Prestadora de Salud (IPS) especializada en rehabilitación durante el período de marzo a julio de 2012.

Una vez los pacientes accedían a la participación en el estudio se procedía a verificar, por medio de un cuestionario diligenciado por la investigadora principal, si cumplían con los criterios de inclusión, consistentes en tener entre 6 y 80 años, estar de acuerdo en formar parte de la investigación y no presentar ningún criterio de exclusión como antecedente de enfermedad neurológica o psiquiátrica, consumo de medicamentos psiquiátricos o de sustancias psicoactivas, déficit de atención/hiperactividad, demencia de cualquier tipo o antecedente de alcoholismo. Todos los individuos mayores de edad firmaron un formulario de consentimiento informado; en el caso de los menores de edad, de 10 a 18 años, después de ser informados sobre el estudio y sus alcances, el consentimiento informado fue firmado por un acudiente mayor de edad y para los menores de 10 años se requería la autorización expresa de los padres, quienes firmaban dicho documento.

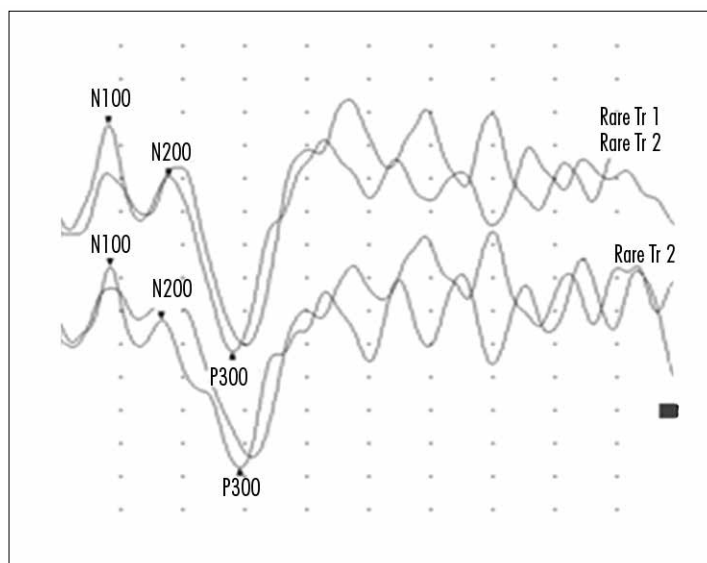
Las mediciones del P300 fueron realizadas con un equipo de electrodiagnóstico marca Sierra Wave Cadwell, en los puntos Cz y Pz según sistema 10/20. El procedimiento incluía una primera limpieza de la zona con gel abrasivo, así como de la región frontal y región mastoidea bilateral; luego se fijaban los electrodos de copa en cada uno de los sitios con pasta conductora, correspondiendo Cz y Pz a electrodos activos y ambas mastoides a electrodos de referencia con polo a tierra en región frontal. Posteriormente se verificaba la impedancia, que debía estar por debajo de 4 KOhm; de no ser así, se procedía a limpiar nuevamente las zonas. Se configuró el equipo con filtros 100 Hz y 300 Hz y se definió en el software la metodología odd-ball, con los siguientes parámetros:

Estímulo frecuente: 80%; tipo: audio; modo: tono; intensidad: 65 dB; frecuencia: 100 Hz. Estímulo infrecuente: 20%; tipo: audio; modo: tono; intensidad: 65 dB; frecuencia: 3.000 Hz.

En todos los casos el procedimiento fue aplicado por el investigador principal en un recinto cerrado, libre de ruido y otros distractores. Cada paciente era expuesto a veinte estímulos infrecuentes y ochenta estímulos frecuentes y debía registrar en un contador digital el número de estímulos infrecuentes que detectaba durante el tiempo que duraba el examen. Se hicieron dos repeticiones por individuo, con el fin de medir reproducibilidad de la onda y se calculó la media aritmética de las dos mediciones y el coeficiente de variación. Como criterio de aceptación del registro se tomó un coeficiente de variación menor o igual a 10% y, si esto no ocurría, se repetía la medición. La onda P300 fue reconocida como la tercera onda encontrada en el trazo obtenido.

Esta onda es positiva y se encuentra después de las ondas negativas N100 y N200, que corresponden también a potenciales evocados de latencia tardía, pero relacionados con procesos de atención involuntaria y/o como una onda positiva que apareciera alrededor de 300 ms y estuviera seguida de una onda negativa. Se midió latencia y amplitud de cada una de las ondas en los dos intentos y cada sitio (Cz y Pz). En la figura 1 se observa la imagen de un potencial evocado P300 de un individuo de 28 años que formó parte de esta investigación. Los dos primeros trazos corresponden a las dos mediciones realizadas en la derivación Cz y los dos trazos inferiores corresponden a los dos intentos realizados en la derivación Pz. Se observan las dos primeras ondas negativas correspondientes a N100 y N200 y una tercera onda positiva correspondiente al potencial objeto de estudio. Cada separación punteada en la gráfica corresponde a 100 ms.

Figura 1. Potencial evocado cognitivo P300



Con los valores obtenidos de latencia y amplitud de onda se hicieron pruebas de bondad de ajuste a la distribución normal de probabilidades y, dado que la información contenida en los datos no permitía asumir normalidad, la información fue presentada utilizando medianas, máximos y mínimos. Para comparar los valores de latencia y amplitud entre hombres y mujeres se utilizó la prueba U de Mann Withney. Las comparaciones entre grupos etarios se realizaron usando pruebas de Kruskal Wallis y las correlaciones entre variables fueron evaluadas con el coeficiente de correlación de Spearman. Los datos fueron procesados utilizando el programa estadístico SPSS versión 20 para Windows.

Resultados

De los 122 sujetos evaluados, un 35% pertenecía al sexo masculino; 26% tenía un grado profesional; 38% era técnico o estudiante en el momento de la prueba y el resto tenía formación básica. No fue posible obtener el dato del grado de escolaridad para un individuo. Un 8,2% era menor de 10 años; 12,8% de los sujetos tenía entre 11 y 20 años; 36,1% se encontraba entre 21 y 40 años; 30,3% entre 41 y 60 años y 16,6% era mayor de 60 años. En la tabla 1 se observan los valores encontrados para la latencia y amplitud de onda según edad, género y escolaridad de los sujetos. De igual forma, se evidencian los valores mínimos y máximos

encontrados para cada uno de estos grupos; según estos hallazgos podemos observar una clara tendencia a la prolongación de la latencia relacionada con la edad después de los 20 años y, en concordancia con la literatura existente, los sujetos menores de 10 años presentan las latencias más prolongadas (2-14). Asimismo, puede observarse que la amplitud tiende a disminuir con la edad y que se presentan valores mayores de latencia para el género masculino, a la vez que hay mayores valores de amplitud para los individuos de género femenino.

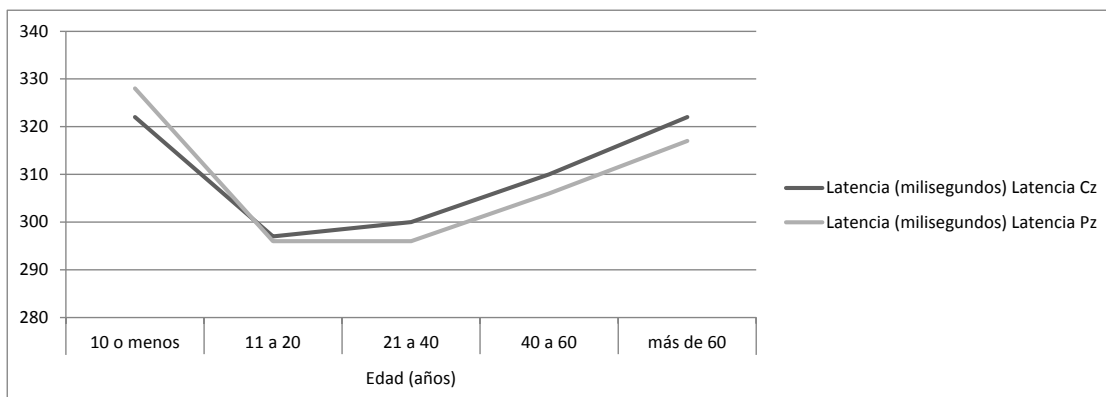
Se aprecia una gran similitud en la latencia y amplitud entre individuos de diferente escolaridad, lo que permite pensar que dicha variable no es relevante en la generación del potencial. No se hallaron diferencias importantes en los valores encontrados en las dos derivaciones tomadas para este estudio.

Se estudiaron las correlaciones entre variables; la prolongación de la latencia de la onda aumenta a medida que aumenta la edad de los sujetos y esta tendencia se mantiene en las dos derivaciones observadas (figuras 2 y 3). En cuanto a la amplitud (figura 3), se apreció una tendencia no tan clara a disminuir a medida que avanza la edad, lo que está de acuerdo con lo encontrado en algunos estudios realizados en otros países, como el de Shukla y otros autores en India, en el que participaron 115 sujetos sanos, entre 10 y 70 años (1).

Tabla 1. Valores promedio (medianas) y dispersión (mínimo-máximo) del P300 según género, grado de escolaridad y edad de los participantes

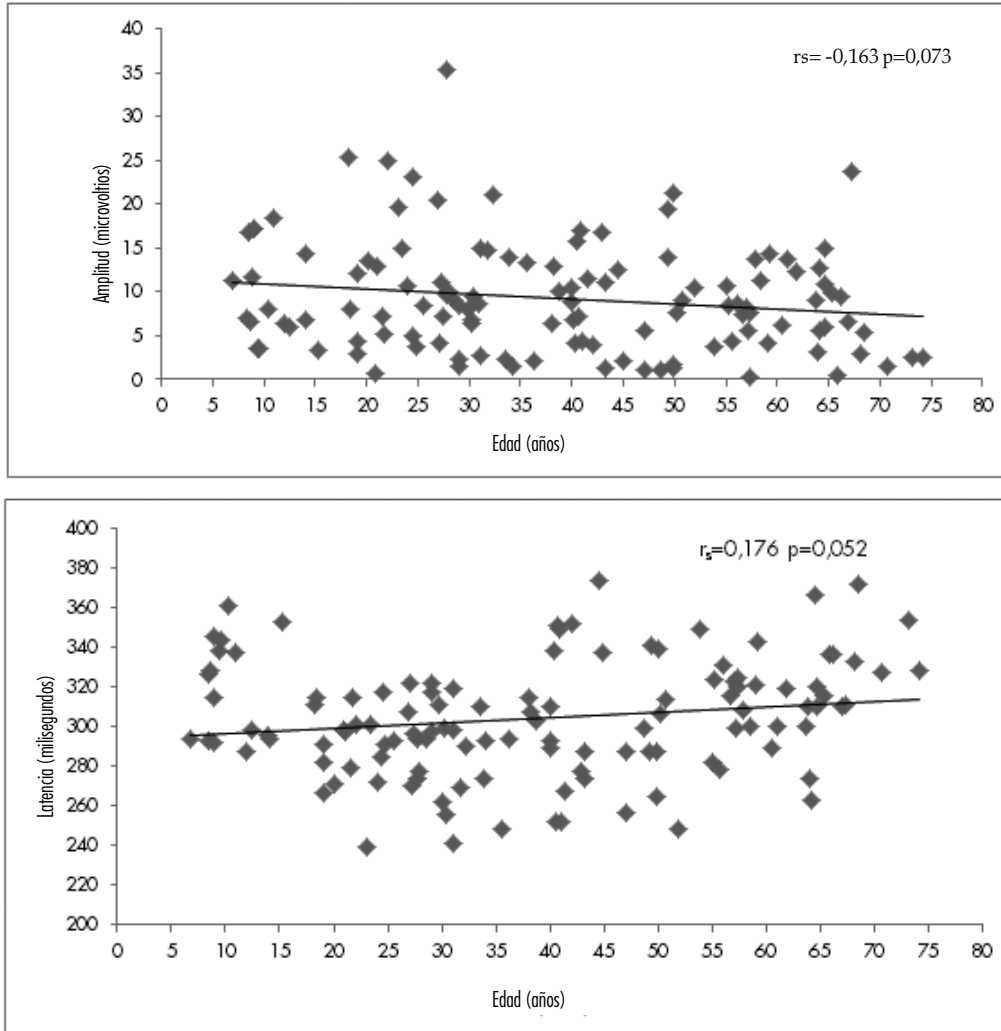
		Latencia media Cz (ms)	Latencia media Pz (ms)	Amplitud media Cz (µV)	Amplitud media Pz (µV)
Género	Hombres (n=43)	310,1 (244,3-364,9)	307 (247,7-353,1)	6,7 (0,4-21,1)	7,8 (0,8-20)
	Mujeres (n=79)	301,5 (221,9-377,4)	300 (239,1-373,5)	8,9 (0,2-35,4)	8,5 (0,1-29,3)
Escolaridad	Básica (n=32)	303,9 (221,9-361)	303,5 (240,7-366,4)	10,4 (2,5-23,2)	8,6 (0,4-19,5)
	Técnica (n=46)	303,9 (241,4-377,4)	300,3 (239,1-371,9)	7,1 (0,2-35,4)	8,1 (0,1-29,3)
	Profesional (n=43)	304,7 (235,9-370,3)	296,9 (247,7-373,5)	8,4 (0,4-23,7)	7,7 (0,2-19,6)
Grupos etarios	< 10 años (n=10)	324,2 (279,7-364,9)	326,9 (291,4-360,2)	9,6 (3,4-17,2)	9,3 (1,5-20,2)
	11-20 años (n=12)	295,7 (269,6-361)	294,6 (266,4-352,4)	7,3 (2,9-25,5)	9 (1,6-15,1)
	21-40 años (n=44)	300 (221,9-332,1)	294,3 (239,1-338,3)	8,8 (0,7-35,4)	7,4 (1,1-29,3)
	41-60 años (n=37)	311,7 (252,4-367,2)	306,2 (248,5-373,5)	7,6 (0,2-21,3)	8,1 (0,1-20,3)
	> 60 años (n=19)	323,4 (264,9-377,4)	318,8 (262,5-371,9)	6,6 (0,4-23,7)	8,7 (0,2-18,9)

Figura 2. Comportamiento de la latencia según edad en las dos derivaciones



Fuente: elaboración propia

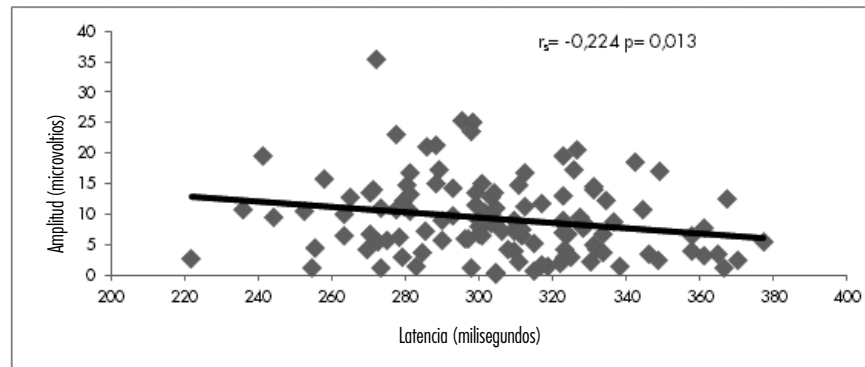
Figura 3. Relación entre la amplitud y la latencia con la edad



Se analizó la relación entre latencia y amplitud de onda y se observó que la correlación entre las dos variables tiende a ser inversa aun cuando el valor absoluto de la estimación del

coeficiente de Spearman no permite concluir que la relación lineal entre las dos variables es fuerte o marcada ($r_s = -0,224$; $p = 0,013$) (figura 4).

Figura 4. Relación entre amplitud y latencia



Discusión

A pesar de contar con una buena cantidad de trabajos que abordan el estudio de los potenciales evocados cognitivos o de latencia tardía, la evidencia respecto a los realizados para encontrar valores de referencia o, al menos, explorarlos, hasta el momento es escasa. La mayoría de estudios ha sido realizada con muestras pequeñas, ya que muchas de las investigaciones han utilizado muestras que no llegan a cincuenta individuos. Sin embargo, hay ciertos hallazgos que se repiten en las investigaciones revisadas. El único estudio desarrollado hasta el momento en Colombia contó con una muestra de 26 sujetos, lo que hace que el presente estudio, con 122 participantes, tome relevancia, puesto que es una de las primeras investigaciones con mayor número de potenciales P300 medidos en sujetos sanos.

Lo hallazgos hasta el momento relacionados con potenciales evocados de latencia tardía o cognitivos en sujetos sanos, específicamente P300, muestran valores de referencia con desviaciones estándar muy amplias que impiden utilizar estas pruebas de rutina. Este proyecto logró identificar valores que, bajo condiciones contextuales idénticas a las del presente trabajo, podrían ser considerados como referentes.

De acuerdo con nuestros resultados, podemos concluir que en sujetos sanos, aun en edades mayores de 60 años, la latencia del potencial p300 probablemente no sobrepasará los 380 ms, lo cual representa un hallazgo importante, debido a que este dato permite contar con un valor límite para establecer cuándo un potencial se encuentra anormalmente prolongado.

En la revisión de literatura se encontró, de manera generalizada, que Shukla y otros autores, Schiff y otros autores y Oknina y otros autores han descrito una prolongación de la latencia del potencial a medida que aumenta la edad de los individuos, resultados que son compatibles con los obtenidos en este estudio (1, 9, 13). De igual forma, se observó que en individuos menores de 10 años la latencia alcanza sus mayores valores, los cuales disminuyen en la adolescencia e inician un aumento progresivo después de los 20 años hasta el final de la vida. Otro resultado interesante es la presencia de una disminución de la amplitud de onda a medida que se aumenta el valor de la latencia; esto fue reportado previamente por Shukla y otros autores y Oknina y otros autores (1, 13). En esos mismos estudios se describió una disminución de la amplitud de onda con el paso de los años, pero ha sido un resultado controvertido.

En este estudio observamos una relación lineal negativa entre las dos variables que, a pesar de ser estadísticamente significativa, no podría considerarse fuerte, dado que el valor estimado del coeficiente de correlación de Pearson es más próximo a 0 que a 1, razón por la que se concluye que es necesario hacer investigaciones de mayor profundidad en este sentido.

No hay muchos estudios que aborden el tema de los valores del potencial con respecto al género, mas los pocos encontrados no han reportado diferencias importantes. En la muestra estudiada observamos una ligera diferencia que sugiere mayores valores para amplitud de onda en el género femenino y mayores valores de latencia en el género masculino; sin embargo, dado que las características de nuestra muestra limitan la generalización de estos hallazgos, consideramos que es necesario realizar investigaciones más detalladas sobre este tema.

También es importante anotar que no encontramos estudios previos que correlacionaran la escolaridad de los sujetos con los valores del potencial y en esta investigación no encontramos ninguna diferencia ni en amplitud ni en latencia para ese aspecto.

Finalmente, existen pruebas neuropsicológicas que se pueden aplicar para medir la capacidad de atención; no obstante, tienen la limitación de basarse en la subjetividad del observador o la subjetividad asociada con las respuestas del individuo. Para la medición de las ondas se utilizan equipos electrónicos que permiten mayor objetividad, lo cual no descarta el uso de las otras formas de aproximación al fenómeno que se quiere estudiar.

Se identificaron valores que pueden servir como partida para establecer puntos de referencia de latencia y amplitud del potencial evocado cognitivo P300 en individuos de población colombiana.

Bibliografía

1. Shukla R, Trivedi J, Singh R, Singh Y, Chakravorty P. P300 event related potential in normal healthy controls of different age groups. *Indian J Psychiatry*. 2000; 42 (4): 397-401.
2. Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2004; 15(1):133-61.
3. Ramirez, S. Hernández, J. Potenciales evocados relacionados con eventos cognoscitivos. 7 Guía Neurológica. Asociación Colombiana de Neurología. Capítulo 20: 189-195. Consultado el 15 de septiembre de 2011. Disponible en: <http://www.acnweb.org/guia/g7cap20.pdf>.
4. Wronka E, Kaiser J, Coenen A. The auditory P3 from passive and active three-stimulus oddball paradigm. *Acta Neurobiol Exp*. 2008; 68 (3): 362-72.
5. Periañez J, Barcelo F. Electrofisiología de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*. 2004; 38: 359-365.
6. Santos M, Coser P, Pedroso F, Rigon R, Cioqueta E. P300 auditory evoked potential latency in elderly. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010; 76 (3): 287-93.
7. Mueller V, Brehmer Y, Oertzen T, Li S, Lindenberger U. Electrophysiological correlates of selective attention: a lifespan comparison. *BMC Neuroscience*. 2008; 9: 18. Consultado el 18 de noviembre de 2011. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2202-9-18.pdf>.
8. Mevazzini L. Clinical application of event-related potentials in brain injury. *Med Rehabil Clin N Am*. 2004; 15 (1): 163-75.
9. Huang M, Huang F, Lo P, Cheng K. A comparative study on long-term evoked auditory and visual potential responses between schizophrenic patients and normal subjects. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 74-9.

10. Schiff S, Valenti P, Andrea P, Lot M, Bisiacchi P, Gatta A, Amodio P. The effect of aging on auditory components of event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119 (8): 1795-802.
11. Gil L, Tamayo L, Ramírez J, Guerrero C, Toro S, Duque J, Moscoso O et al. Caracterización de la onda P300 en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiat.* 2009; 38: 433-45.
12. Patel S, Azzam P. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. *Int J Med Sci.* 2005; 2 (4): 147-54.
13. Nieuwenhuis S, Aston G, Cohen J. Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull.* 2005; 131 (4): 510-32.
14. Oknina L, Kuznetsova O, Belostotskyi A, Nechaeva N, Kutakova E, Masherov E, Romanov S. Amplitude time characteristics of the long-latency components (N1, N2, and P300) of acoustic evoked potential in healthy subjects. *Human Physiology.* 2011; 37 (1): 49-56.