



**Centro de Neurociencias de Cuba**

**Tesina para optar por el título de Diplomado en Neurociencias.**

**Título:** P300 visual en pacientes con enfermedad de Parkinson durante la ejecución de una tarea de atención sostenida

**Autor:** Dr. Héctor de la Rosa Guerra

**Tutora:** Dr. C Margarita Minou Báez Martín

Especialista 2do. Grado en Fisiología Normal y Patológica

Profesor Titular e Investigador Auxiliar

**La Habana, 2018**

## Resumen:

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central, aunque los síntomas motores son los más notorios y principales, cada vez se presta más atención a la existencia de una serie paralela de trastornos cognitivos e incluso de demencia por lo que nos propusimos evaluar el estado de las funciones cognitivas de atención y memoria en relación con el estadio clínico de la enfermedad. Se estudió un grupo de 42 pacientes en estadio II-III de la escala Hoehn. Yahr a los cuales se le aplicó un paradigma *odd ball* clásico con estímulos visuales donde se midieron las variables latencia, amplitud, distribución topográfica de la señal P300 y otras. Obteniendo que los pacientes estudiados mostraron en general una distribución de la P300 Centro-Parietal máxima amplitud con lateralización izquierda. Se detectó además que existe una diferencia estadísticamente significativa de latencia de la P300 entre los estadios II y III de la enfermedad, más prolongado en el estadio III; en relación a la amplitud de la P300 resultó que esta variable fue menor en el estadio III en comparación con el II, aunque no fue una diferencia estadísticamente significativa. Concluyendo el estudio demuestra que la velocidad del procesamiento atencional derivada del análisis de la P300 durante la ejecución de una tarea de atención sostenida visual guarda estrecha relación con el grado de afectación clínica de los pacientes con enfermedad de Parkinson, con mayor lentitud en los casos más avanzados.

## **ÍNDICE:**

Introducción.....	4
Objetivos.....	7
Materiales y métodos... ..	9
Resultados.....	13
Conclusiones.....	16
Recomendaciones.....	17
Referencias bibliográficas.....	18
Anexos.....	20

## **Introducción:**

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central incurable, sólo aliviadle mediante fármacos o neurocirugía, no prevenible, progresiva, con tendencia a la invalidación. No es mortal. Se produce por la degeneración de las neuronas que segregan un neurotransmisor específico, la Dopamina, en la zona mesencefálica conocida como ganglios basales; en concreto se pierden hasta un 70% de las neuronas dopaminérgicas de la "sustancia negra" y del núcleo estriado. La dopamina es un importante neurotransmisor necesario para la regulación de los movimientos, la marcha y del equilibrio.

Aunque los síntomas motores son los más notorios y principales en la EP, cada vez se presta más atención a la existencia de una serie paralela de trastornos cognitivos e incluso de demencia.

Se objetivan a través de diferentes pruebas neuropsicológicas en la EP una serie de déficits de diferentes funciones mentales básicas (memoria, atención, percepción, agilidad mental, planificación de estrategias, etc.), de diferente presentación por intensidad y globalidad en cada paciente, pero casi siempre presentes. Pueden ser detectados tales síntomas cognitivos deficitarios, de forma muy leve, desde el principio del diagnóstico del cuadro en pacientes aún no tratados médicamente.

Aunque sin mostrar una relación totalmente directa, los problemas cognitivos suelen ir en paralelo con la progresión y gravedad de la enfermedad. Cuando aparecen muy tempranamente, es un mal índice pronóstico para el curso del mal,

o que realmente no se trata de una genuina EP sino de una enfermedad afín (enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, atrofia cortico-basal, etc.).

Los pacientes con EP muestran un déficit en mantener una atención activa y concentración durante mucho tiempo. Se fatiga pronto, y colabora la desmotivación emocional que frecuentemente muestra el paciente. Ello contribuye también a los problemas de memoria, porque no se recuerda bien a lo que no se prestó atención (por procesos de deficiente codificación), y a la disminución de la capacidad de aprendizaje.

La ejecución de los pacientes con enfermedad de Parkinson en pruebas de memoria explícita está significativamente reducida en aquellas tareas que requieren la organización del material que debe ser recordado, el ordenamiento temporal, o el aprendizaje condicionado asociativo (1).

El control interno de la atención requerida para generar espontáneamente estrategias de codificación y recuperación eficientes está deteriorado en la enfermedad de Parkinson.

Se ha sugerido además que el estriado podría intervenir en el enfoque de la atención en un único evento mientras todos los restantes son suprimidos.

Los potenciales relacionados a eventos (PRE) P300 pueden aplicarse en la clínica en pacientes con evidencia de alteraciones cognitivas como déficit de atención, memoria, hiperactividad, alteraciones del aprendizaje, déficit de la memoria ejecutiva, viso constructuales, agnosias, apraxias ideo motoras y diferentes tipos de demencia.

Los PRE son una herramienta útil para la valoración de algunas funciones cognitivas fundamentales. El componente más ampliamente utilizado de los PRE es el P300, el cual se obtiene a partir del electroencefalograma (EEG) cuando se presentan dos clases de estímulos (uno en menor proporción que el otro) que se asocian a una tarea, como presionar un botón cada vez que se distingue el estímulo de menor proporción. De esta manera, el estímulo asociado a la tarea se vuelve relevante, y este se conoce como el clásico paradigma “*odd ball*”. Los cambios de voltaje que se observan en el EEG en respuesta al estímulo relevante corresponden a la actividad de las neuronas que participan en el procesamiento de ese estímulo, la cual se observa como una onda positiva alrededor de los 300 ms después de presentarse el estímulo.

La latencia y amplitud descritas en la onda p300 son usados como indicadores neuropsicológicos del deterioro cognitivo en muchas enfermedades por su objetividad y no invasividad. La P300 es particularmente importante en la evaluación de trastornos cognitivos en las etapas tempranas de la enfermedad de Parkinson cuando los cambios cognitivos son más sutiles que en etapas más tardías de la enfermedad (2, 3).

Los estudios de Matsui et al. (4), Solis-vivanco et al. (5), Koberskaia et al. (6), Raudino et al. (7), Philipova et al. (8), Jiang et al. (9). Kristina et al (10), han demostrado que pacientes con enfermedad de Parkinson tienen cambios en algunos parámetros de la P300, lo cual sugiere que el deterioro cognitivo es uno de los mas comunes síntomas de esta enfermedad.

**Problema científico:** ¿Existirá alguna relación entre el estadio clínico de la enfermedad y las características de la P300 visual obtenida durante la ejecución de una tarea de atención sostenida en pacientes con enfermedad de Parkinson?

**Hipótesis:** Existen variaciones en la P300 visual de pacientes con enfermedad de Parkinson obtenida durante la ejecución de una tarea de atención sostenida dependientes del estado clínico del paciente.

## **Objetivos**

**Objetivo general:** Evaluar el estado de las funciones cognitivas de atención y memoria en pacientes con enfermedad de Parkinson en relación con el estadio clínico de la enfermedad.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir las características de la P300 visual en pacientes con enfermedad de Parkinson durante la ejecución de una tarea de atención sostenida
2. Establecer la posible relación entre el estadio clínico de la enfermedad, las variables conductuales y las características de la P300 visual de pacientes con enfermedad de Parkinson durante la ejecución de una tarea de atención sostenida.

**Aporte teórico y práctico:**

Este estudio proveerá una descripción de las características de la P300 con estímulos visuales en pacientes con enfermedad de Parkinson obtenida durante la ejecución de una tarea de atención sostenida, en función de su grado de afectación. Esto nos permitirá obtener un registro de la actividad eléctrica cerebral, como medida objetiva de los cambios que ocurren en funciones cognitivas como la atención y la memoria en pacientes con enfermedad de Parkinson, y que presentan trastornos conocidos en estas áreas a través de las evaluaciones neuropsicológicas.

**Novedad y actualidad:**

El deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson es evaluado por pruebas neuropsicológicas, las cuales son muy buenas pero sus resultados dependen de la participación del paciente, lo que constituye su limitación principal (11). En estos casos, la electrofisiología cognitiva juega un papel importante porque no está limitada por la existencia de una discapacidad física.

Los PRE son una herramienta útil para la valoración de algunas funciones cognitivas fundamentales. El componente más ampliamente utilizado de los PRE es la P300, la cual se obtiene a partir del electroencefalograma (EEG) cuando un individuo sano o enfermo recibe un estímulo auditivo, visual o somato sensorial, frecuente e infrecuente. Esto sucede mientras el sujeto ejecuta una tarea usualmente motora, sensitiva, de memoria o de lenguaje.



En la mayoría de los estudios han sido usados potenciales evocados auditivos, y en algunos potenciales evocados visuales (12, 13).

En nuestro país no existen reportes sobre la P300 visual en pacientes con enfermedad de Parkinson durante la ejecución de una tarea de atención sostenida, por tanto este estudio nos permitirá corroborar el alto valor de estas técnicas en la práctica clínica para la evaluación objetiva de las funciones mencionadas.

## **Materiales y métodos:**

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), de La Habana, Cuba

**Universo:** El universo estuvo conformado por los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson que asistieron a la consulta externa especializada de Trastornos del Movimiento en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN. De ellos se seleccionó una muestra de 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopático atendidos en el período comprendido entre diciembre de 2017 y abril de 2018.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson atendidos en la consulta externa del CIREN
- Pacientes con edades comprendidas entre 30 y 80 años
- Duración de la enfermedad superior al año.
- Pacientes que dieron su consentimiento informado para participar en la investigación.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes portadores de otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas.
- Pacientes que presentaron defectos visuales no corregibles.
- Pacientes en estado *off* que no colaboraron para la realización del estudio por los movimientos involuntarios.

## **Instrumentos para evaluar**

- Se utilizó la escala de Hoehn y Yahr para conocer el grado de afectación clínica de los pacientes (ver anexo).
- Se aplicó un paradigma *odd ball* clásico con estímulos visuales, 80% frecuentes y 20 % infrecuentes. A estos últimos el paciente debió responder mediante la presión de una tecla (barra espaciadora del teclado), y llevo el conteo mental.
- Simultáneamente se recogió la actividad eléctrica cerebral mediante la colocación de electrodos de Ag/AgCl en el cuero cabelludo, en las posiciones Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz, O1, O2 (según sistema internacional 10/20) referidos a ambas orejas cortocircuitadas y electrodos adicionales para el registro del electro-oculograma. Se utilizó para el registro y análisis de la señal un equipo Medicid 5 (Neuronic SA).

## **Definición de variables**

- **Variables independientes:** edad, duración de la enfermedad, grado de escolaridad, grado de discapacidad según escala de Hoehn y Yahr
- **Variables dependientes:** latencia, amplitud y distribución topográfica de la señal P300, así como variables conductuales (% de respuestas correctas, % de respuesta incorrectas, ausencia de respuesta y tiempo de reacción).

## **Aspectos éticos:**

Los estudios electrofisiológicos se realizaron previo consentimiento de los pacientes teniendo en cuenta su inocuidad. Los resultados no serán divulgados, manteniendo al anonimato de los pacientes estudiados, según recomendaciones para la investigación en seres humanos definidas en la Declaración de Helsinki (14).

**Análisis estadístico:**

Se utilizó el programa Statistic 8, realizando comparaciones entre los grupos II y III según escala de Hoehn y Yahr mediante el test de la U de Mann Whitney. Se realizaron además correlaciones entre las variables edad, nivel de escolaridad y grado de discapacidad con las variables electrofisiológicas y conductuales (test de correlaciones de Spearman).

En todos los casos se consideró un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

## Resultados:

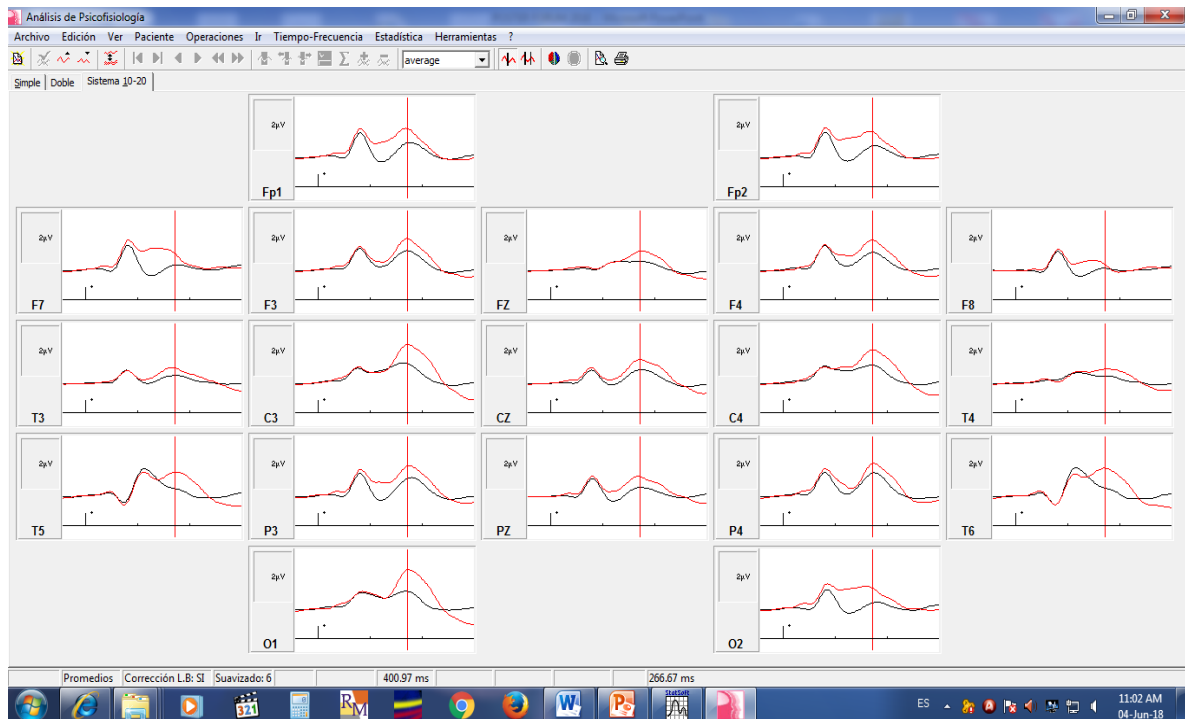
**Datos demográficos:** Se trata de un grupo de 42 pacientes con EP cuyas características demográficas aparecen resumidas en la Tabla 1.

Tabla 1: Características demográficas de la muestra de pacientes con EP.

SUJETOS		SEXO		Escala Hoehn. Yahr		Escolaridad promedio (años)	Duración enfermedad (años)	TOTAL
Pacientes Enf. Parkinson	Edad promedio	M	F	II	III			
	59.01	30	12	30	12	13.73	8.21	42

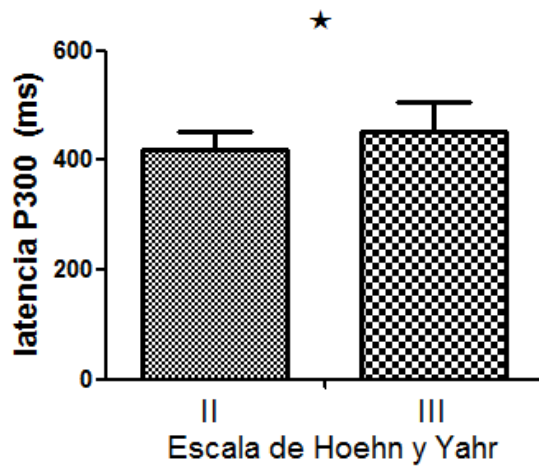
Los pacientes con EP estudiados mostraron en general una distribución de la P300 Centro-Parietal máxima amplitud con lateralización izquierda (figura 1).

Figura 1: Gran promedio pacientes escala Hoehn y Yahr.



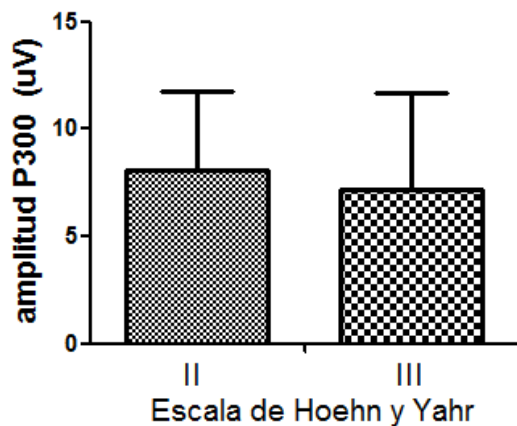
Se detectó además que existe una diferencia estadísticamente significativa de latencia de la P300 entre los estadios II y III de la enfermedad, más prolongado en el estadio III (Test de la U de Mann Whitney,  $p < 0.05$ ) (figura 2).

Figura 2: Valor promedio de latencia de la P300



En relación a la amplitud de la P300 se detectó que esta variable fue menor en el estadio III en comparación con el II, aunque no fue una diferencia estadísticamente significativa (Figura 3).

Figura 3: valor promedio de amplitud de la P300



El análisis de las correlaciones mostró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la latencia de P300 y el grado de discapacidad según la escala de Hoehn y Yahr (test correlaciones de Pearson,  $p < 0.05$ ).

Igualmente se constató una correlación positiva entre la amplitud de la P300 y el porcentaje de respuestas correctas, así como negativa con el porcentaje de respuestas ausentes. El resto de las correlaciones no mostró significación estadística.

## **Conclusiones:**

1. Resulta posible obtener la respuesta electrofisiológica P300 en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson estudiados con un paradigma de atención sostenida visual
2. El estudio demuestra que la velocidad del procesamiento atencional derivada del análisis de la P300 durante la ejecución de una tarea de atención sostenida visual guarda estrecha relación con el grado de afectación clínica de los pacientes con enfermedad de Parkinson, con mayor lentitud en los casos más avanzados.
3. La mayor activación de estructuras vinculadas al procesamiento atencional determina un mejor resultado conductual.



## **Recomendaciones:**

1. Incrementar la muestra de sujetos experimentales
2. Estudiar un grupo de sujetos sanos pareados en sexo y edad.

## **Bibliografía consultada:**

- 1. Ozmuş et al. Visual P300 Responses in Parkinson's Disease Arch Neuropsychiatry 2017; 54: 21-7
- 2. Ivica N, Titlic M, Pavelin S. P300 wave changes in patients with multiple sclerosis. Acta Inform Med. 2013; 21: 205-7.
- 3. Titlic M, Mise NI, Pintaric I, Rogosic V, Vanjaka-Rogosic L, Mihalj M, et al. The Event-related Potential P300 in Patients with Migraine. Acta Inform Med. 2015; 23: 339-42.
- 4. Matsu H, Nishinaka K, Oda M, Kubori T, Udaka F. Auditory event related potentials in Parkinson's disease: prominent correlation with attention. Parkinsonism Relat Disord. 2007; 13: 394-8.
- 5. Solis-Vivanco R, Rodriguez-Violante M, Rodriguez-Agudelo Y, Schilmann A, Rodriguez-Ortiz U, Ricardo-Garcell J. The P3a wave: A reliable neurophysiological measure of Parkinson's disease duration and severity. Clin Neurophysiol. 2015; 126: 2142-9.
- 6. Koberskaia NN, Zenkov LR, Iakhno NN. Cognitive potential p300 in Parkinson disease. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2003; 103: 42-9.
- 7. Raudino F, Garavaglia P, Beretta S, Pellegrini G. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1997; 37: 409-13.
- 8. Philipova D, Gatchev G, Vladova T, Georgiev D. Event-related potentials in parkinsonian patients under auditory discrimination tasks. Int J Psychophysiol. 1997; 27: 69-78.

- 9. Jiang C, Kaseda Y, Kumagai R, Nakano Y, Nakamura S. Habituation of event-related potentials in patients with Parkinson's disease. *Physiol Behav.* 2000; 68: 741-7.
- 10. Kristina Tokic, Marina Titlic, Amira Beganovic-Petrovic, Enra Suljic, Rinaldo Romac, Slobodan Silic. P300 Wave Changes in Patients with Parkinson's Disease. *medarh.2016.70.453-456.*
- 11. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23: 1043-6.
- 12. Uytendhoef P, Depauw Y, Cambier J, Blum S, Jacquy J. Cognitive evoked potentials in the diagnosis of senile dementia and dementia of Parkinson's disease: significance of multivariate analysis. *Neurophysiol Clin.* 1991; 21: 439-47.
- 13. Brinar V. Dijagnostički postupci u neurologiji. U: Brinar V. *Neurologija za medicinare.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009: 151-3.
- 14. Declaración de Helsinki (1964). Tomado de: JA. Mainetti. *Etica médica: Introducción Histórica.* Documentos de Deontología Médica. Juan C. Tealdi ed. Editorial Quirón, La Plata, 1989. pp 121-122.

## **Anexo:**

*Escala de Hoehn y Yahr:*

**Estadio I:** comprende el inicio de la enfermedad. Afectación unilateral, con daño leve, correspondiente a la tríada parkinsoniana (rigidez, temblor y bradicinesia). Permite la vida cotidiana y profesional normal. Algunos enfermos inician su sintomatología en ambos lados y por consiguiente no presentan esta fase.

**Estadio II:** afectación bilateral y axial. Persiste una asimetría en la intensidad de la sintomatología, siendo el lado inicial el más afectado.

Primeros trastornos posturales, con aumento de la cifosis dorsal y aducción de los miembros superiores, volviendo más difícil la vida profesional.

**Estadio III:** afectación bilateral. Aparición de trastornos del equilibrio y afectación de los reflejos posturales y de enderezamiento.

Caídas espontáneas, marcha festinante y congelación del movimiento. Los pacientes en esta fase son independientes en las actividades de la vida diaria.

**Estadio IV:** afectación bilateral con inestabilidad postural. Empieza a experimentar los efectos secundarios de la medicación dopaminérgica: fenómeno on-off (el paciente alterna fases de mejoría on con fases en las que queda prácticamente inmovilizado por completo, off).

Incapacidad para realizar una marcha autónoma y es indispensable una ayuda exterior para los actos de la vida cotidiana.

**Estadio V:** enfermedad grave, totalmente desarrollada. El enfermo es dependiente de sus familiares.