



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

ESPECIALIDAD EN:  
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

**“HALLAZGOS MEDIANTE ONDA P300 EN PACIENTES  
CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA**

P R E S E N T A :  
**DRA. MARÍA DEL CARMEN HERAS MORENO**

PROFESORA TITULAR:  
DRA. XOCHQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESORES:  
DRA. MARÍA DEL ROSARIO MÉNDEZ RAMÍREZ  
DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. XOCHQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**  
**SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA MÉDICA**  
**Y EDUCACIÓN CONTÍNUA**  
**PROFESOR TITULAR**

---

**DR. LUIS GÓMEZ VELÁZQUEZ**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA MÉDICA**

---

**DRA. MARÍA DEL ROSARIO MÉNDEZ RAMÍREZ**  
**ASESORA CLÍNICA**

---

**DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE**  
**ASESOR METODOLÓGICO**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS POR PERMITIRME CONCLUIR UN SUEÑO.**

**A MI MAMÁ POR ESTAR SIEMPRE CONMIGO INCONDICIONALMENTE.**

**A MI PAPA POR HABERME DADO EL APOYO QUE NECESITE PARA REALIZAR MIS ESTUDIOS.**

**A MIS HERMANOS, MIS COMPAÑEROS DE VIDA.**

**A TODOS MIS AMIGUIS, ESPECIALMENTE A SANDRA POR SU COMPENSIÓN.**

**A MIS COMPAÑERITOS HAPPYS ESPECIALMENTE A CECI, LUIS Y GRIS.**

**A LOS DOCTORES FLORES Y LA DRA. ELÍAS POR BRINDARME SU APOYO.**

**A MIS MAESTROS POR DARME NO SOLO CONOCIMIENTOS SI NO TAMBIÉN LECCIONES DE VIDA ESPECIALMENTE A MIS ASESORES LA DRA. MENDEZ Y EL DR. MIRANDA.**

**A LA DRA. XOCHIQETZAL POR SU COMPENSIÓN Y APOYO, GRACIAS POR CREER EN MI.**

## INDICE.

1. INTRODUCCIÓN	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3. ANTECEDENTES	8
Definición	8
Datos históricos	8
Patología	9
Etiología	13
Epidemiología	15
Manifestaciones clínicas	16
Clasificación	20
Criterios diagnósticos	20
Auxiliares de diagnóstico	23
Potenciales evocados cognitivos	23
P300	24
4. JUSTIFICACIÓN	29
5. OBJETIVOS	30
6. HIPÓTESIS	31
7. MATERIAL Y METODOS	32
8. RESULTADOS	36
9. DISCUSIÓN	38
10. CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXO 1	45
ANEXO 2	46

## **1. INTRODUCCIÓN.**

Más de 100 años han pasado desde que Charcot, Carswell, Cruveilhier y otros describieron las características de la esclerosis múltiple (EM), la cual tradicionalmente se ha considerado una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) en cuya patología se han involucrado un sinnúmero de causas incluyendo factores genéticos, infecciones y alteraciones autoinmunes. Dicho trastorno inicialmente era identificado hasta que sus manifestaciones eran evidentes y ya habían ocasionado alteraciones en la funcionalidad del paciente. Actualmente se cuentan con herramientas que permiten su detección en etapas tempranas. Entre dichos estudios se encuentra la onda P300 (P3). La P3 es un potencial relacionado con eventos que refleja la actividad del cerebro ante la atención voluntaria e involuntaria. En la EM, se han encontrado latencias prolongadas de esta onda, incluso sin datos clínicos.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Estará afectado el componente P3 de los potenciales evocados cognitivos en pacientes con esclerosis múltiple en comparación con los controles?

### **3. ANTECEDENTES.**

#### **ESCLEROSIS MÚLTIPLE.**

##### **Definición.**

La EM es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica y la destrucción selectiva de la mielina en el SNC. Desde el punto de vista anatomopatológico, sus lesiones cicatriciales multifocales se denominan placas. Se piensa que su etiología es autoinmunitaria, con la vulnerabilidad determinada por factores genéticos y ambientales <sup>(1)</sup>.

##### **Datos históricos.**

Cormack descubrió una historia de Islandia ocurrida entre 1293 y 1323 en la que una joven presentó una pérdida súbita de la visión y de la capacidad del habla. Sir Augustus Frederick d'Este (1794-1848) describió sus 25 años de síntomas recurrentes, incluyendo trastorno visual, pérdida del equilibrio, parestesias en los miembros y parálisis <sup>(2-4)</sup>.

La historia oficial de la EM se inició a mediados del siglo XIX, cuando Robert Carswell y Jean Cruveilhier describieron las placas propias de la enfermedad. Von Frerichs, en Alemania, fue quien primero correlacionó las lesiones patológicas con los hallazgos clínicos. Rindfleisch, en 1863, fue el primero en llamar la atención sobre las alteraciones perivasculares. La desmielinización y la astrocitosis las describió primero Fromann en 1864. Las primeras descripciones clínicas y anatómicas detalladas de la enfermedad, hasta hoy válidas, se atribuye a Jean Martin Charcot. Seguin fue quien introdujo el término de 'esclerosis múltiple' en

1878. James Dawson, en 1916, sumó todo el conocimiento de la enfermedad hasta ese tiempo y contribuyó con hallazgos patológicos de la enfermedad (2-4). Charles Davenport, en 1922, noto la alta prevalencia de la enfermedad en el norte de Estados Unidos en un grupo concreto de inmigrantes suecos y finlandeses. El concepto de EM como una enfermedad autoinmune lo estableció en 1935 Thomas Rivers, en Estados Unidos, mediante la producción de encefalitis alérgica experimental por inoculación de tejido neural en monos. En 1942, Kabat et al identificaron proteínas anormales en el LCR de personas afectadas por EM, con patrones conocidos como bandas oligoclonales (BO). Ulett, en 1946, enfatiza la mayor prevalencia de esta enfermedad en países templados con climas fríos y ubicados en el hemisferio norte <sup>(2-4)</sup>.

Estudios genéticos realizados en Dinamarca a partir de 1972 demostraron la existencia de una relación entre antígenos del sistema HLA y la EM. En los años 90, Sadovnick evidenció la susceptibilidad genética para la enfermedad por medio de la herencia poligénica, dentro y fuera del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC). En 1994, Poser publicó la teoría de la presencia del trazo de la EM, que se define como una condición sistémica no patológica, causada por una susceptibilidad genética heredada mediante la herencia poligénica del sistema HLA. En 1995, dicho autor consideró que los vikingos podrían haber actuado como un medio de diseminación de la susceptibilidad genética de la EM en diversas regiones del mundo <sup>(2-4)</sup>.

## **Patología.**

La característica patológica de la EM es la placa desmielinizante, que consiste en un área hipocelular caracterizada por una pérdida de la mielina con relativa preservación de los axones y formación de cicatrices astrocíticas. Las lesiones tienen predilección por los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular, el tallo cerebral, el cerebelo y la sustancia blanca de la médula espinal, y

frecuentemente alrededor de uno o varios vasos sanguíneos de tamaño mediano. Aunque las lesiones son usualmente redondas u ovals, frecuentemente tienen extensiones parecidas a dedos alrededor de vasos sanguíneos de tamaño pequeño o mediano (dedos de Dawson) <sup>(5)</sup>.

Las células inflamatorias son típicamente perivasculares, pero pueden infiltrarse al parénquima. La composición del infiltrado perivascular varía dependiendo de la actividad desmielinizante. En general, está compuesto de linfocitos y macrófagos, siendo estos últimos los que predominan en lesiones activas (LA). La identificación de productos de degradación de la mielina en los macrófagos es el método más útil para identificar las LA. En cambio, la presencia de LA es muy pobre en EM crónica <sup>(5-12)</sup>.

La remielinización es mínima en lesiones asociadas a EM crónica. Se cree que síntomas tempranos de la EM resultan de la desmielinización axonal que lleva al enlentecimiento o bloqueo de la conducción nerviosa. La regresión de los síntomas ha sido atribuida a la resolución del edema y a la remielinización parcial. La remielinización se ha atribuido al reclutamiento de células precursoras de oligodendrocitos, las cuales pueden expresar genes como el gen para la proteína básica de la mielina exón II <sup>(5-13)</sup>.

La lesión axonal aguda, la formación de cicatrices en la glía y el agotamiento de progenitores de oligodendrocitos puede resultar de repetidos episodios de periodos activos de la enfermedad y llevar a la pérdida progresiva de la función neurológica. Las lesiones axonales pueden ocurrir no solo en las fases tardías de la EM sino también después de episodios tempranos de desmielinización. La patogénesis de la lesión axonal temprana no todavía no es clara. Parece ser parcialmente explicada por la desmielinización y por la anormal expresión de canales de sodio, que lleva a un recambio entre el sodio y el calcio de forma invertida, lo que dispara una cascada de lesiones mediadas por calcio y finalmente a la degeneración neuronal <sup>(5-13)</sup>.

Se cree que células T CD4+ activas específicas para uno o más auto-antígenos migran hacia el SNC en el momento de una disrupción de la barrera hematocefálica (BHC), dicha disrupción es consecuencia de la respuesta inflamatoria mediada también por células T. Ya en el SNC, las células T CD4+ se adhieren a la superficie luminal de las células endoteliales en las vénulas. Este proceso está seguido por una amplificación de la respuesta inmune después del reconocimiento de los antígenos blanco por las células presentadoras de antígeno. Se ha propuesto la existencia de células T que son reactivas a varias proteínas que incluyen la proteína básica de la mielina, la glicoproteína asociada a la mielina, la mielino-oligodendrocito-glicoproteína, la proteína proteolípida, la  $\alpha\beta$ -cristalina (la cual solo se expresa en pacientes con EM y células B infectadas por virus Epstein-Barr), la fosfodiesterasa y la proteína S-100. Los anticuerpos contra antígenos localizados en la superficie de los oligodendrocitos pueden causar desmielinización directamente, posiblemente a través del complemento, por medio de citólisis. Pueden encontrarse en cerebros de pacientes con EM anticuerpos contra la mielino-oligodendrocito-glicoproteína y la proteína básica de la mielina. Todo esto sugiere que un proceso mediado por anticuerpos tiene un papel importante en la patogénesis de la EM <sup>(5-12)</sup>.

Otros factores pueden también ayudar a degradar la mielina y dañar los oligodendrocitos. Macrófagos activos y células de la microglía pueden mediar tal actividad al producir citoquinas proinflamatorias (tales como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y el interferón- $\gamma$ ), generando especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, produciendo aminoácidos excitatorios, activando componentes del complemento, o liberando enzimas proteolíticas o lipolíticas. Otros agentes potencialmente tóxicos para las células oligodendrogiales incluyen productos solubles de las células T (tales como la perforina) y la interacción de los antígenos Fas con el ligando Fas <sup>(5-13)</sup>.

Hay un importante grado de variabilidad entre los pacientes en cuanto a las características estructurales e inmunológicas de las lesiones de la EM. La

sobrevida de los oligodendrocitos varía de paciente a paciente pero es uniforme dentro de un mismo afectado, sugiriendo que el foco de la lesión (la mielina, los oligodendrocitos maduros o sus células precursoras) varía entre distintos enfermos. En ciertos casos, se ha visto una distrofia primaria en los oligodendrocitos manifestada por la pérdida selectiva de glicoproteína asociada a la mielina y la apoptosis de los oligodendrocitos. Dicha apoptosis está controlada por varios miembros de la familia de receptores de factores de necrosis, los cuales finalmente provocan la fragmentación del ADN. Los patrones de desmielinización también son heterogéneos entre los pacientes, pero homogéneos en un mismo afectado <sup>(5-13)</sup>.

Los pacientes con EM y los sujetos sanos tienen un número similar de células T reactivas a la mielina en la sangre periférica, sin embargo ambos grupos tienen diferencias significativas en sus respuestas mediadas por células mononucleares (células B, células T y macrófagos). Los pacientes con EM exhiben un fenotipo activo, mientras que los sujetos sanos presentan una menor actividad de dichas células. Además, las células T CD8+ específicas parecen ser más abundantes en pacientes con EM recidivante que en controles no afectados o en aquellos con enfermedad secundariamente progresiva <sup>(5-13)</sup>.

Se piensa que las enfermedades autoinmunes órgano-específicas tales como la EM están mediadas por células T cooperadoras (Th1) que producen interferón. En cambio, en los sujetos sanos, la respuesta inmune es más parecida a la mediada por Th2. Ciertos miembros de la familia de proteínas de la I-12 probablemente tienen un papel relevante en la EM. En modelos experimentales de desmielinización, como la encefalomiелitis autoinmune en ratas, se ha desarrollado una severa enfermedad con deficiencia de la I-12. En estudios recientes de lesiones de EM se ha demostrado una importante expresión de IL-17, la se considera una citocina proinflamatoria ya que induce la expresión de otras citocinas y la maduración de las células dendríticas <sup>(6)</sup>.

La proliferación en el LCR de células B y un incremento en las mutaciones de los receptores de dichas células (hipermutación somática) sugieren una respuesta de las células B a un antígeno específico en el SNC. Actualmente las investigaciones se encaminan a determinar cuál es el antígeno reconocido por los anticuerpos generados por las células B en la EM <sup>(6)</sup>.

También se han reportado que las células CD4+, las CD5+ y las CD8+ reguladoras son deficientes en la enfermedad <sup>(6)</sup>.

### **Etiología.**

**Infecciones.** Hay 2 hipótesis que ligan la EM con una infección. La más prevalente sugiere que el agente causal es más común en las áreas de alto riesgo y está en contra de lo señalado por la hipótesis de la poliomielitis. Dicha hipótesis sugiere que una infección temprana induce inmunidad protectora y una infección tardía incrementa el riesgo de la enfermedad. La hipótesis de la higiene es una extensión de la hipótesis de la poliomielitis, esta sugiere que varias infecciones en las etapas tempranas de la vida protegen contra la EM, lo cual puede explicar porque el trastorno es raro en países en desarrollo <sup>(1)</sup>.

Entre los microorganismos candidatos se encuentran la Chlamydia pneumonia, el retrovirus endógeno humano, los herpes virus 5, 6 y el Epstein–Barr (EB). La evidencia epidemiológica favorece al virus de EB; muchos adultos tienen el antecedente de enfermedad por dicho agente. En un estudio de Dinamarca, los pacientes con marcadores serológicos de infección por virus EB presentaron un riesgo tres veces mayor para desarrollar EM. Los afectados con EM presentan una frecuencia aumentada de células Th1 específicas contra el virus de EB. Los pacientes con EM también pueden mostrar títulos mayores de citomegalovirus. El retrovirus endógeno humano puede ser activado por virus endógenos como el EB, lo cual explica como virus endógenos y exógenos interactúan en la patogénesis de

la EM. La proteína W del retrovirus endógeno humano esta sobreexpresada en la glía de los afectados por EM e induce liberación de reactantes oxido-reductores y oxido nítrico, los cuales son citotóxicos para los oligodendrocitos y disminuyen la expresión de las proteínas de la mielina <sup>(1)</sup>.

**Genética.** Indiscutiblemente, los factores genéticos influyen en la EM. La tasa de concordancia de 31% entre los gemelos monocigotos es aproximadamente 6 veces mayor que entre los gemelos monocigotos (5%). El riesgo absoluto de la enfermedad en parientes de primer grado es menor de 5%, sin embargo, el riesgo 20 a 40 veces mayor que en el resto de la población. La presencia del alelo HLA-DR2 incrementa substancialmente el riesgo de EM. La magnitud del riesgo depende la frecuencia de este alelo en la población general. Los lugares con alta frecuencia tienen mayores tasas de la enfermedad. El modo de trasmisión de la susceptibilidad genética es complejo. El gen HLA-DRB1 (específicamente el alelo 1501), localizado dentro del súper locus del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6p21 se ha localizado en prácticamente todas las poblaciones estudiadas; no se conoce exactamente como participa pero tal vez lo haga al retrasar la función fisiológica de las moléculas HLA <sup>(1,11-17)</sup>.

**Otros factores.** El medio ambiente también participa en la EM. Estudios experimentales señalan que dosis altas de vitamina A disminuyen el riesgo de EM, y en el caso de los ya afectados, el efecto sería el de reducir las recaídas. Sin embargo, estudios realizados en población hispana no muestran relación entre los niveles séricos de la vitamina A y algún riesgo para la enfermedad. El tabaquismo (iniciado antes del inicio de la EM) también ha sido señalado como un factor de riesgo para el trastorno <sup>(14-15)</sup>.

Por lo tanto, la EM puede ser un síndrome con diferentes causas y mecanismo patogénicos (por ejemplo, lesión inmune mediada por células, anticuerpos o el sistema del complemento, o por distrofia primaria en la glía) <sup>(1, 5-17)</sup>.

## **Epidemiología.**

La EM se considera una enfermedad de baja prevalencia en México. La cifra estimada por diferentes autores varía entre 1,5 y 13 por 100.000 habitantes, lo cual se atribuye a factores étnicos que sugieren que el mestizaje confiere cierto grado de protección. Las resistencias étnicas explicarían que ciertos grupos tengan pocos afectados dentro de zonas con altas frecuencias como los indios americanos. La mayor parte de los casos se concentran en las zonas norte y centro del país, lo cual apoyaría la teoría del gradiente de latitud <sup>(18-24)</sup>.

En un estudio realizado en 1970 se reportó una frecuencia de 1.6 por 100.000 habitantes. Actualmente, gracias a nuevas tecnologías, se reportan más casos de la enfermedad. En una encuesta aplicada a 250 neurólogos en 1998 en Cancún, estos reportaron que la EM ocupaba uno de los primeros lugares de consulta <sup>(18-24)</sup>.

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se determinó que el 25% fueron profesionales, el 95% fueron de raza mixta y el 70% fueron mujeres (se especula que es mayor la frecuencia en el sexo femenino por factores hormonales, o que guarda relación con la preponderancia de ciertos alelos HLA en este género, como el DR2). Las manifestaciones clínicas también tienen diferencias en cuanto al género, los varones presentan más casos de aparición tardía y su clínica más común es una mielopatía progresiva <sup>(18-24)</sup>.

También se ha reportado una baja frecuencia entre esposos y una distribución geográfica coincidente con determinadas corrientes migratorias. En un estudio realizado en 238 personas que habían sido adoptados desde los primeros años de vida por pacientes con EM, la frecuencia del trastorno no era mayor que la población general. En los medios hermanos se ha encontrado un riesgo de EM intermedio entre el de los hermanos y la población general. <sup>(18-24)</sup>.

## **Manifestaciones clínicas.**

La EM puede cursar con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Muchos signos y síntomas son característicos, y pocos son realmente patognomónicos <sup>(1)</sup>.

Los síntomas sensoriales son la forma más común de presentación (21-55%) y se desarrollan en virtualmente todos los pacientes. La pérdida de la sensación, las parestesias, las disestesias y las hiperestesias son comunes. Estas pueden ocurrir prácticamente en cualquier parte del cuerpo. La más característica de las recaídas sensoriales en la EM consiste en el síndrome cordal espinal y el síndrome de la pérdida sensorial de la mano. Generalmente la distribución es ascendente

Una gran proporción de los pacientes con EM tienen una pérdida sensorial persistente, que consiste en disminución de las sensaciones vibratoria y posicional en las extremidades distales. El dolor no es una característica del trastorno <sup>(1, 25)</sup>.

La disfunción del tracto piramidal es común en la EM y causa debilidad, espasticidad, pérdida de las habilidades e hiperreflexia. Los déficits pueden ocurrir de forma aguda o durante la progresión de la afección en las 4 extremidades y la cara. Los síntomas motores están presentes en el 32 al 41% de todos los casos, y su prevalencia es mayor del 60% a largo plazo <sup>(1, 25)</sup>.

La neuritis óptica es el síntoma inicial de la EM en 14 al 23% de los afectados y más del 50% experimentan un episodio clínico durante su vida. La manifestación más común es la pérdida de la visión en un ojo que se recupera en pocos días. El dolor periocular, que se presenta especialmente con los movimientos del ojo, usualmente acompaña y puede preceder a los síntomas visuales. Los niños y los asiáticos presentan con mayor frecuencia afectación de ambos ojos. En caso de recurrencias se debe sospechar de conversión a neuromielitis óptica (en 12.5% de todos los casos) <sup>(1, 25)</sup>.

Las vías cerebelares están frecuentemente involucradas en la EM, pero no comúnmente al inicio de la enfermedad. Las manifestaciones incluyen dismetrías, disdiadococinesias, tremor de intención, disritmia e inestabilidad. Los pacientes con una larga evolución desarrollan disartria atáxica y habla escandida <sup>(1, 25)</sup>.

La urgencia urinaria es el resultado de lesiones de la médula espinal y se presenta frecuentemente en la EM. La constipación es un problema común, ocurre en 39 a 53% de los pacientes, especialmente en aquellos con actividad limitada por lesión de la médula espinal. La incontinencia fecal esta asociada a pérdida de la sensibilidad perineal <sup>(1, 25)</sup>.

La disfunción sexual es común en la EM, esta relacionada con daño neurológico, perdida sensorial, limitaciones físicas, depresión y fatiga <sup>(1, 25)</sup>.

El vértigo intenso asociado a nauseas puede ser una manifestación ocasional en las recaídas de la enfermedad. Los pacientes pueden también desarrollar vértigo leve precipitado por movimientos, o bien tener esa característica (leve) al final de un evento agudo. La oftalmoplejía internuclear, causada por una lesión en el fascículo longitudinal medial, es la causa más común de diplopía en la EM <sup>(1, 25)</sup>.

Debido a la longitud de sus tractos y a sus núcleos, el nervio trigémino esta frecuentemente involucrado. La parálisis del nervio facial ocasionalmente ocurre. La hipoacusia súbita unilateral es una manifestación rara. La disfagia es frecuente debido al daño de los nervios craneales IX, X y XII, los cuales se afectan frecuentemente en el curso de la enfermedad <sup>(1, 25)</sup>.

Alteraciones cognitivas.

Si bien es un hecho poco frecuente el debut de la EM en forma de deterioro cognitivo, se trata de un aspecto relevante en la enfermedad, con cifras de prevalencia de alrededor del 50% y algo más bajas en los trabajos que recogen series poblacionales y no exclusivamente hospitalarias. En un estudio realizado en

un intervalo de 10 años, los pacientes mostraron déficits en su memoria verbal, razonamiento abstracto y procesos lingüísticos en comparación con controles sanos. La prevalencia de las alteraciones cognitivas se incremento de 26 a 56% en dicho intervalo <sup>(26-30)</sup>.

Clásicamente, se relacionaba el deterioro cognitivo de la EM con una enfermedad de larga evolución; hoy se sabe que ya están presente en fases precoces la alteración de la memoria de trabajo y del tiempo de reacción en pacientes con, incluso, formas monosintomáticas de la enfermedad <sup>(26-30)</sup>.

El trastorno de la memoria es una de las alteraciones más constantes (40-60%). Se ven frecuentemente implicadas la memoria a largo plazo y la memoria de trabajo, mientras que otros aspectos como el conocimiento semántico, el almacenamiento y el aprendizaje implícito parecen estar preservados. Muchos autores opinan que el trastorno de la memoria en la EM deriva de una dificultad en 'rescatar' la información, más que de un déficit en el almacenamiento. Por el contrario, otros autores opinan que la afectación de la memoria verbal es consecuencia de la inadecuada adquisición o aprendizaje inicial <sup>(26-30)</sup>.

Se aprecia una disminución en la velocidad de procesamiento de la información y un aumento del tiempo de reacción, el cual incluye aspectos puramente cognitivos que no dependen de la discapacidad física para su realización <sup>(26-30)</sup>.

Algunos estudios demuestran alteraciones en la atención visual y auditiva, circunstancia que se manifiesta en la dificultad para realizar test complejos, e incluso algunos autores postulan que las dificultades de memoria podrían ser secundarias a disfunción en la atención. La relación entre el grado de atrofia del cuerpo caloso y los resultados en tareas que requieren atención sostenida, así como en la rapidez de resolución de problemas, suscita la posibilidad de que estas funciones dependan de la precisión de las conexiones interhemisféricas, las cuales pueden estar interrumpidas por la desmielinización del cuerpo caloso <sup>(26-30)</sup>.

El funcionamiento correcto de las funciones ejecutivas conlleva la conjunción de otros aspectos como son el razonamiento abstracto y conceptual, y se propone que estos se alterarían cuando las conexiones entre los lóbulos frontales y las estructuras subcorticales se interrumpen <sup>(26-30)</sup>.

Se ha encontrado un aumento del volumen del tercer ventrículo fuertemente correlacionado con alteraciones cognitivas, sugiriendo la relevancia clínica del daño en las estructuras vecinas, tales como el tálamo. Por el contrario, suele ser una constante en estos pacientes la relativa preservación del lenguaje, tanto la repetición y fluencia, como la comprensión del mismo <sup>(26-30)</sup>.

Alteraciones psiquiátricas.

La depresión se presenta de forma frecuente en la EM. Su patología es compleja pero se han reportado hallazgos en RM en los cuales destacan lesiones hiperintensas en el lóbulo prefrontal izquierdo en su porción medial inferior junto con atrofia del lóbulo temporal anterior dominante; estas lesiones también se han visto en casos de depresión mayor. La euforia se ha visto en etapas avanzadas de la EM. La prevalencia del trastorno bipolar es 2 veces mayor que en la población general. También se han reportado casos de síndrome pseudobulbar afectivo <sup>(31-32)</sup>.

## **Clasificación.**

Un episodio de desmielinización focal es conocido como síndrome clínico aislado (SCA). Los pacientes que tienen más episodios, que involucran diversas áreas del cerebro y la médula espinal, por definición tienen EM. La mayoría de los pacientes (67%) con EM presentan la forma remitente recidivante (EMRR) de la enfermedad, caracterizada por frecuentes recaídas con déficits neurológicos focales. Los pacientes con frecuentes recaídas al inicio de la enfermedad frecuentemente experimentan un curso más maligno del trastorno. Con el tiempo, la frecuencia de recaídas disminuye hasta detenerse por completo. Durante esta fase de transición una alta proporción de los pacientes (22%) gradualmente se deterioran y desarrollan la forma secundaria progresiva. El resto de los pacientes (11%) muestran una progresión continua desde el inicio del trastorno, lo que se conoce como enfermedad progresiva primaria. Aproximadamente de 5 a 10% de los afectados experimentan una forma benigna de la enfermedad sin recaídas (EMB) (33-34).

## **Criterios Diagnósticos.**

Los criterios de McDonald servirían para el diagnóstico precoz de la EM, el cual es fundamental para iniciar el tratamiento y retardar la aparición de un segundo ataque (33).

<b>Criterios de Mc Donald</b>	
<b>Presentación Clínica</b>	Datos adicionales necesarios
<b>2 o más ataques (recaídas) 2 o más lesiones clínicas objetivas</b>	Ninguno; la evidencia clínica es suficiente (la evidencia adicional es deseable pero puede ser consistente con EM)
<b>2 o más ataques 1 lesión clínica objetiva</b>	Diseminación en <u>espacio</u> , demostrada por: RM <ul style="list-style-type: none"> <li>o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RNM consistente con EM</li> <li>o un futuro ataque clínico que comprometa un sitio diferente</li> </ul>
<b>1 ataque 2 o más lesiones clínicas objetivas</b>	Diseminación en <u>tiempo</u> , demostrada por: RM <ul style="list-style-type: none"> <li>o un segundo ataque clínico</li> </ul>
<b>1 ataque 1 lesión clínica objetiva (presentación monosintomática)</b>	Diseminación en <u>espacio</u> , demostrada por: RM <ul style="list-style-type: none"> <li>o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RM compatibles con EM</li> </ul> <b>y</b> Diseminación en <u>tiempo</u> demostrada por: RNM <ul style="list-style-type: none"> <li>o un segundo ataque clínico</li> </ul>
<b>Insidiosa. Progresión neurológica sugestiva de EM (EM progresiva primaria)</b>	LCR positivo <b>y</b> Diseminación en <u>espacio</u> demostrada por: Evidencia en la RM de 9 o más lesiones cerebrales en T2 2 o más lesiones en médula espinal 4-8 lesiones cerebrales y 1 lesión de médula espinal PE positivos con 4-8 lesiones en la RM PE positivos con <4 lesiones cerebrales más 1 lesión de la médula espinal <b>y</b> Diseminación en <u>tiempo</u> demostrada por: RM <ul style="list-style-type: none"> <li>o progresión continuada por 1 año</li> </ul>

**Tipos de ataque.**

**Trastorno neurológico compatible con EM**

**Reporte subjetivo u observación objetiva**

**Duración mínima de 24 horas**

**Excluidos pseudoataques, episodios paroxísticos simples**

**Tiempo entre ataques.**

**30 días entre el comienzo del evento 1 y el comienzo del evento 2**

**Anormalidad en pruebas paraclínicas.**

**A- Imágenes de Resonancia Nuclear Magnética (RNM): Tres de cuatro:**

**1 lesión que refuerza con Gadolinio (Gd) o 9 lesiones hiperintensas en T2 si no refuerzan con Gd**

**1 lesión o más infratentorial**

**1 lesión o más yuxtacortical**

**3 lesiones o más periventriculares**

**(1 lesión de la médula espinal = 1 lesión cerebral)**

**B- Líquido cefalorraquídeo (LCR)**

**Banda oligoclonal IgG en LCR (y no en suero)**

**o índice IgG elevado**

**C- Potenciales evocados (PE)**

**Demorados pero con ondas de forma preservada**

**Evidencia de diseminación en tiempo.**

**Una lesión que refuerza con Gd demostrada en un estudio realizado por lo menos 3 meses después del comienzo del ataque clínico en un sitio diferente del ataque, o**

**En ausencia de lesiones que refuerzan con Gd en el estudio a los 3 meses, el estudio después de 3 meses adicionales muestra lesiones con Gd o nuevas lesiones en T2.**

## **Auxiliares de diagnóstico.**

Los auxiliares de diagnóstico suministran diferentes tipos de información y su valor depende del contexto sobre el cual se hace el diagnóstico <sup>(34)</sup>.

La resonancia magnética. Las imágenes pueden proveer evidencia de diseminación de las lesiones tanto en tiempo como en espacio. Las imágenes son consideradas como los estudios de mayor sensibilidad y especificidad <sup>(34)</sup>.

Las anomalías del líquido cefalorraquídeo apoyan la evidencia de la naturaleza inmune e inflamatoria de la lesión, la cual puede ser útil cuando se los criterios imagenológicos no son concluyentes, cuando fallan en especificidad (como ocurre en ancianos) o cuando la presentación clínica es atípica <sup>(34)</sup>.

Los potenciales evocados visuales anormales, típicos de EM (retardo de la latencia con buena preservación de la forma de la misma) pueden suministrar información complementaria al examen físico y evidencia objetiva de una segunda lesión <sup>(34)</sup>.

## **Potenciales evocados cognitivos.**

Los potenciales evocados de latencia larga son referidos como potenciales evocados cognitivos (PEC) o potenciales relacionados a eventos. Resultan principalmente de la sumación de potenciales postsinápticos de la corteza cerebral disparados por la liberación de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios (similares al GABA y al glutamato) por lo que su amplitud puede reflejar aspectos funcionales de dichas moléculas. Además, permitirían una valoración indirecta de otras moléculas como la acetilcolina y la serotonina que tienen una distribución más global y un efecto más tónico en el encéfalo <sup>(35-50)</sup>.

No se han encontrado diferencias significativas entre distintos grupos étnicos para estos estudios <sup>(35-50)</sup>.

Los PEC permiten abordar diversos deterioros utilizando para ello tareas específicas cuya señal electroencefalográfica puede almacenarse. Por medio de su registro, proveen información única e importante acerca de operaciones mentales que ocurren en rangos del orden de milisegundos. Evalúan en qué nivel de la jerarquía del procesamiento de la información radica el deterioro (sensorial, motor o central) <sup>(35-50)</sup>.

La onda negativa N1 y la positiva P2 han sido un importante foco de atención para los investigadores porque representan las etapas más tempranas del procesamiento en la corteza auditiva. La onda N400 ha despertado tradicionalmente gran interés como un índice de procesamiento semántico durante tareas de comprensión lingüística. P3 es el más conocido de los PEC endógenos <sup>(35-50)</sup>.

### **P3.**

El componente P3 ha sido estudiado tanto en la práctica clínica como en investigación electrofisiológica como un índice de la función cognitiva general. La localización de sus sitios generadores (SG) ha sido bien descrita usando registros intracraneales. Sin embargo, este abordaje no es posible en todos los sujetos sanos ni en todas las patologías. Dichos SG están relacionados a la actividad neural de múltiples regiones del cerebro incluyendo el lóbulo parietal inferior, el lóbulo frontal, el hipocampo y el lóbulo temporal medial, además de otras estructuras límbicas. Los orígenes de las ondas componentes (P3a y P3b) aún no se conocen. Los estudios mediante RM sugieren que dichos orígenes se pueden encontrar en diferentes sitios. Así, P3a sería un registro de la actividad de las

cortezas frontales e insulares, mientras que la P3b reflejaría participación de las regiones parietal inferior y temporal <sup>(38)</sup>.

La onda se genera directamente como resultado de potenciales postsinápticos a través de las vías glutamérgicas, en la que los receptores de tipo NMDA desempeñan un papel importante. Influencias acetilcolinérgicas y GABAérgicas también modulan su actividad, actuando el GABA mediante la producción de potenciales inhibitorios post-sinápticos que tienden a disminuir la amplitud de onda e incrementar la latencia y la acetilcolina actuando como modulador con efectos opuestos al GABA. La norepinefrina, dopamina y serotonina han sido implicadas en la modulación de la P3, pero los resultados son inconsistentes y estas influencias pueden ser menores <sup>(35-50)</sup>.

Normalmente se registra a partir de 300 milisegundos. Otros autores la describen como la onda positiva de mayor amplitud comprendida entre 250 y 500 milisegundos <sup>(35-50)</sup>.

La P3 está relacionada con la percepción, la atención, el proceso de toma de decisiones y la memoria inmediata relacionada con eventos diferentes (38). Johnson la relaciona con tres procesos cognitivos complejos 1) probabilidad subjetiva, 2) significado del estímulo y 3) transmisión de la información <sup>(35-50)</sup>.

La forma habitual de obtención es por medio de un paradigma odd ball, en el cual un estímulo se intercala de forma aleatoria con otro presentado de forma regular, y se instruye al sujeto para que reconozca el primero de ellos –designado como target–, e ignore el estímulo frecuente –no target–. Esta identificación necesita atención, percepción y toma de decisiones. Los sujetos aprenden esto mientras se realiza el estudio, y debido a que los PEC muestran la actividad cerebral en milisegundos, los componentes de P3 se obtienen de estimulación continua repetitiva pudiendo reflejar dicho aprendizaje. El estímulo repetitivo causa una disminución en la magnitud de la respuesta, lo que se conoce como habituación,

pero al continuar la prueba y presentarse de nuevo un estímulo diferente se incrementa, provocando así la deshabitación. Por lo tanto, la amplitud varía con el significado del estímulo relevante; por ejemplo, si el estímulo es impredecible la P3 es más grande, a diferencia de cuando el estímulo se conoce de antemano. Como resultado, su amplitud aumenta en forma inversa a la probabilidad de presentación del estímulo, mostrando características similares para los estímulos visuales y auditivos <sup>(35-50)</sup>.

Se cree que la latencia de la P3 refleja el tiempo en que tarda en procesarse un estímulo; mientras que la amplitud sería una medida de la cantidad de información que se ha procesado del estímulo <sup>(38)</sup>.

En la práctica clínica, estos potenciales son registrados usando electrodos los cuales se colocan en la superficie de la piel cabelluda de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 de la American Society of Electroencephalography. Sin embargo, no hay un consenso en relación al número y la posición de los electrodos. Algunos autores utilizan un solo electrodo funcional localizado en Cz y otros registran la información a partir de 2 electrodos, uno en Cz y uno en Pz; mientras que un tercer modo sería el que utiliza 3 electrodos: Fz, Cz y Pz (44). Hay reportes de una gran variabilidad en la latencia de P3 cuando se registra la información a partir de Fz y Cz, demostrada por valores altos en la desviación estándar que van de 33.59 ms a 25.50 ms para Fz y Cz respectivamente. Lo mismo fue observado para la amplitud de P3, especialmente cuando el electrodo estaba colocado en Fz, presentado una desviación estándar de más de 8.16 microvolts (44). Para calcular la amplitud de la P3 se emplea el electrodo que muestra el valor máximo: Pz (48). En un estudio realizado en Cuba, se reportaron valores promedio en la amplitud de P3 de 16.21  $\mu\text{V}$  para el grupo control y de 9.91  $\mu\text{V}$  en pacientes con EM <sup>(27)</sup>.

La mayoría de los estudios realizados entre la década de los años setentas y los años noventas mostraron un incremento en la latencia y una reducción en la

amplitud con el transcurso de la edad. Sin embargo, en estudios más recientes realizados en niños de entre 8 y 13 años no se observó relación entre la edad y la latencia de P3. En otra investigación donde se evaluaron individuos normales de entre 8 y 11 años se observó un incremento en la latencia al aumentar la edad pero esto no fue significativo estadísticamente. Algunos autores reportaron que entre los 15 y los 40 años de edad hay un incremento en la latencia del componente P3 de 0.8 ms/año <sup>(44)</sup>.

Se ha demostrado respuestas anormales en los PEC en pacientes con retardo mental, afasia, trastornos del aprendizaje, trastorno por déficit de atención, diabetes mellitus, enfermedad vascular cerebral y EM. En estos sujetos, se observó un déficit en el procesamiento de la información sensorial, en la atención y en la memoria, que se manifiestan como prolongaciones en las latencias y alteraciones en la amplitud de los mismos. Otros autores han descrito latencias prolongadas en la enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Huntington y alcoholismo. En la literatura también hay reportes de disminución de la amplitud en depresión, esquizofrenia y alcoholismo. Diversos estudios han encontrado un retraso en la latencia de diversos componentes de los PEC para la modalidad auditiva, concretamente P2, N2 y P3, en enfermos con EM <sup>(35-50)</sup>.

En la literatura médica se reportan algunos estudios de P3 realizados en pacientes con EM. En un estudio realizado en España se corroboró la existencia de retrasos en la latencia del componente P3 en pacientes con EM. En ese estudio se empleó un paradigma de atención visuoespacial y se comprobó que los pacientes con EMB y 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 <sup>(37)</sup>.

Por lo anterior, proponemos un estudio donde se omita la participación motora para evitar dichos artefactos y así obtener un registro fidedigno que refleje la atención.

#### **4. JUSTIFICACIÓN.**

México se considera como un país de baja prevalencia para la EM. Sin embargo, durante los últimos 10 años, con el desarrollo de la tecnología, se ha observado un incremento en el diagnóstico de esta enfermedad. Ésta es una enfermedad neurológica devastadora para el adulto joven, ya que constituye una de las causas más frecuentes de discapacidad. Por lo anterior, consideramos importante realizar estudios complementarios a los considerados dentro de la batería básica para su diagnóstico (resonancia magnética, potenciales visuales, examen del líquido cefalorraquídeo) que permitan encontrar alteraciones patológicas aún en etapas subclínicas, especialmente que involucren áreas de la comunicación humana.

Se propone un estudio en el que se valore la utilidad de la onda p300 en la EM. Consideramos importante realizarlo en la población de un centro de concentración de tercer nivel para conocer actualmente el panorama al respecto.

## **5. OBJETIVOS.**

### **General.**

Describir los hallazgos mediante onda P3 en pacientes con esclerosis múltiple.

### **Específicos.**

1. Detectar alteraciones en la amplitud en la P3 en pacientes con esclerosis múltiple en relación con un grupo control.
2. Detectar alteraciones en la latencia en la P3 en pacientes con esclerosis múltiple en relación con un grupo control.
3. Observar si se encuentra datos característicos en la P3 en pacientes con esclerosis múltiple.
4. Señalar si la P3 es útil como método diagnóstico en la esclerosis múltiple.

## **6 .HIPOTESIS.**

Si la esclerosis múltiple cursa dentro de sus manifestaciones clínicas con alteraciones en la atención y esta puede ser registrada mediante potenciales evocados cognitivos, entonces el estudio de P3 deberá dar registros alterados en la amplitud y la latencia en esta enfermedad.

## **7. MATERIAL Y MÉTODO.**

### **MATERIAL.**

Recursos utilizados:

#### a) Materiales.

Hoja de recolección de datos (anexo 1).

Otoscopio Welch Allyn.

Cámara sonoamortiguada.

Un audiómetro marca Orbiter 922 Versión 2.

Un equipo Viking de 4 canales, con programa informático de potenciales evocados auditivos y cognitivos.

Bibliohemeroteca del INR.

Una computadora de escritorio marca Gateway GT3240m.

#### b) Humanos.

1 Residente de Comunicación, Audiología y Foniatría.

1 Médico en Comunicación, Audiología y Foniatría como asesor clínico.

1 Médico Genetista como asesor metodológico.

### **METODO.**

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo y transversal en el Instituto Nacional de Rehabilitación de marzo a julio del 2009, en 42 pacientes con diagnóstico de EM provenientes de asociaciones civiles con una selección de muestra no probabilística (sujeto-tipo).

#### **Criterios de inclusión para sujetos de estudio:**

Tener diagnóstico de EM según los criterios de McDonald.

Pacientes mayores de 18 años de edad y menores de 50 años de edad, de ambos sexos.

Tener audición normal bilateral y logaudiometría con máxima discriminación fonémica del 100% en 40 decibeles.

No presentar brotes agudos de la enfermedad al momento del estudio.

No ser diabético ni hipertenso ni portador de dislipidemia.

No tener antecedente de trastorno neurológico o psiquiátrico.

**Criterios de inclusión para sujetos control:**

Sujetos sanos sin datos clínicos que sugieren alteración neurológica.

Con edades y sexos iguales a los de los pacientes con EM del grupo de estudio.

Tener curvas de audición normal bilateral en la audiometría tonal y contar con logaudiometría con máxima discriminación fonémica del 100% en 40 decibeles.

**Criterios de exclusión para sujetos de estudio:**

Tener diagnóstico de EM pero sin cumplir con los criterios de McDonald.

Pacientes menores de 18 años o mayores de 60 años de edad.

Presentar brotes agudos de la enfermedad al momento del estudio.

Ser diabético o hipertenso o portador de dislipidemia.

Tener antecedente de trastorno neurológico o psiquiátrico.

**Criterios de exclusión para sujetos de estudio:**

Pacientes menores de 18 años o mayores de 60 años de edad.

No tener curvas de audición normal bilateral en la audiometría tonal, o bien, no contar con logaudiometría con máxima discriminación fonémica del 100% en 40 decibeles.

El diagnóstico de esclerosis múltiple lo llevo a cabo un médico neurólogo en base a los criterios de McDonald.

Del total de la muestra inicial de 42 sujetos del grupo de estudio se excluyeron 6 (18.7%) por encontrarse en el brote agudo de la enfermedad, 2 (6.2%) por ser diabéticos, 2 (6.2%) por ser hipertensos y 5 (15.6%) por tener antecedentes de trastorno neurológico o psiquiátrico. A los 27 restantes se les realizó otoscopia con otoscopio Welch Allyn. Posteriormente se les practicó audiometría en un equipo Orbiter 922 Versión 2. De estos se excluyeron a 17 (53.1%) por no tener curvas de audición normal bilateral en la audiometría tonal o no contar con logaudiometría con máxima discriminación fonémica del 100% en 40 decibeles. Por lo tanto, el grupo de estudio quedó conformado por 10 pacientes.

Se procedió a realizarles a los 10 sujetos del grupo de estudio el componente P3 de los potenciales evocados cognitivos en un equipo Nicolet V 2.9 de 4 canales. Se realizó el registro electroencefalográfico en base al sistema internacional 10-20, colocando los electrodos en las derivaciones Cz y Pz. Se colocó un electrodo de referencia en mastoides izquierda. Se procedió a indicarles a los sujetos elegidos cuales eran los tonos auditivos frecuentes y cuales los infrecuentes para que contara exclusivamente estos últimos y nos mencionara la cifra al concluir el estudio. Los estímulos de modalidad auditiva se enviaron a través de audífonos telephonicos modelo TDH 39-T, siendo de tipo burts a 70 dB, con 80% de estímulos frecuentes a 750 Hz y 20% de estímulos infrecuentes a 2 kHz. La tasa de repetición fue de 0.9 Hz. Los estímulos infrecuentes fueron 25.

En seguida se selecciono a los 10 sujetos del grupo control en base a los criterios de inclusión y exclusión señalados con el fin de que fuera estadísticamente homogéneo en relación a los sujetos del grupo de estudio. Al grupo control se le procedió a realizar audiometría y logaudiometría para corroborar que cumplieran con criterio de inclusión de audición normal y posteriormente se le realizó la onda p3 con el mismo equipo, características y instrucciones que al grupo de estudio

El análisis estadístico para ambos grupos se hizo a través de medidas de tendencia central (media, desviación estándar) para las variables de edad y sexo,

así como por pruebas no paramétricas (t de student) para los datos del estudio electrofisiológico, considerando tanto su latencia como su amplitud en ambos grupos para determinar alteraciones en grupos de estudio.

## 8. RESULTADOS.

De los 20 sujetos seleccionados, 10 correspondieron al grupo de estudio y 10 al grupo control.

Tanto en el grupo de estudio como en el grupo control, 3 (30%) correspondieron al sexo masculino y 7 (70%) al sexo femenino (Tabla 1 y Figuras 1 y 2).

Tabla 1. Distribución por sexo en ambos grupos de estudio

	<b>Sujetos de estudio n (%)</b>	<b>Sujetos control n (%)</b>
<b>Masculino</b>	3 (30)	3 (30)
<b>Femenino</b>	7 (70)	7 (70)
<b>Total</b>	10 (100)	10 (100)

En ambos grupos, la edad mínima fue de 22 años y la edad máxima de 48 años con una media de  $32.9 \pm 8.53$  años. Evidentemente, la muestra es homogénea (Tabla 2 y Figuras 3 y 4).

Tabla 2. Distribución por edad en ambos grupos

	<b>Rango en años</b>	<b>Sujetos de estudio Media en años</b>	<b>Sujetos control Media en años</b>
<b>Edad</b>	22 – 48	$32.9 \pm 8.53$	$32.9 \pm 8.53$

Se encontraron 2 subtipos de EM, EMRR en 7 sujetos (70%) y EMB en 3 (30%). De estos, presentaron EMRR 5 (50%) sujetos del sexo femenino y 2 (20%) del sexo masculino; y EMB un sujeto del sexo masculino (10%) y 2 del sexo femenino (20%) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución según subtipo de EM y por sexo

<b>Sexo</b>	<b>Sujetos n (%)</b>	<b>EMRR n (%)</b>	<b>EMB n (%)</b>
<b>Masculinos</b>	3 (30)	2 (20)	1 (10)
<b>Femeninos</b>	7 (70)	5 (50)	2 (20)
<b>Total</b>	10 (100)	7 (70)	3 (30)

En los sujetos control, la latencia de P3 presentó un valor mínimo de 295 ms y un valor máximo de 315 ms, con una media de  $304.5 \pm 7.24$  ms. En el grupo de estudio, la latencia de P3 presentó un valor mínimo de 310 ms y un valor máximo de 400 ms, con una media de  $350 \pm 24.94$  (figuras 5 y 6). Se obtuvo una p significativa en 0.001.

En los sujetos control, la amplitud de la onda P3 tuvo un valor mínimo de 7  $\mu$ V y un valor máximo de 12  $\mu$ V, con una media de  $10 \pm 1.63$   $\mu$ V. Para el grupo de estudio, la amplitud de la onda P3 tuvo un valor mínimo de 2  $\mu$ V y un valor máximo de 10  $\mu$ V, con una media de  $4.95 \pm 2.24$   $\mu$ V (Figuras 7 y 8). Se obtuvo una p significativa en 0.001.

En el presente estudio, la P3 mostró una diferencia estadísticamente significativa tanto para los valores de latencia como los de amplitud entre el grupo de estudio y el grupo control (Figuras 9 y 10).

## **9. DISCUSIÓN.**

En esta investigación sobresale la correlación entre el deterioro cognitivo propio de la esclerosis múltiple, aún en etapas subclínicas, y las alteraciones encontradas en el potencial evocado P3, el cual muestra un retraso significativo en su latencia y amplitud respecto de los valores encontrados en los sujetos del grupo control. Datos similares se han reportado previamente en la literatura médica, tanto en la versión auditiva como en la visual, lo que demuestra que la alteración en la atención de estos pacientes es independiente de la modalidad sensorial y que afecta niveles más complejos del procesamiento de la información, es decir, la percepción.

Sobresale el hecho de que no se emplearon acciones motoras que pudieran producir artefactos que afectaran la calidad de la P3 por el hecho de que requieren actividad ejecutiva o preparatoria como se ha reportado de manera general en anteriores estudios.

Sobre las alteraciones encontradas en la amplitud, también destaca la diferencia entre ambos grupos. Esto apoya los datos que han descrito que el deterioro atencional en afectados de esclerosis múltiple no se debe a una pérdida de sustancia gris, si no que es consecuencia del proceso de desmielinización que ocurre en esta entidad.

## **10. CONCLUSIONES.**

En conclusión, la presencia de alteraciones tanto en la latencia como en la amplitud del componente P3, permite afirmar que los pacientes con EM pueden sufrir deterioros en la atención de diverso grado. Lo anterior es notable ya que los pacientes aún no tienen alteraciones clínicas. Por lo anterior, se demuestra que efectivamente este estudio es útil y se sugiere en el grupo de auxiliares de diagnóstico que se emplea para valorar a los afectados con esta patología, ya que nos muestra valores por debajo de la normalidad en cuanto a amplitud y aumento en la latencia. Esta es una prueba no invasiva que debe considerarse una herramienta más dentro de la batería de estudios de los pacientes de EM.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Goetz. Textbook of clinical neurology. USA, Elsevier, 2007.
2. Moreira MA, Tilbery CP, Lana Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen Maciel DR, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. Rev Neurol 2002; 34: 378-83.
3. Hernández Cruz JI, Castañeda López G, Rodríguez de Romo AC. Esclerosis múltiple en México: la clínica de su historia (1ra. de dos partes). Rev Fac Med UNAM 2006; (49)1: 29-33.
4. Hernández Cruz JI, Castañeda López G, Rodríguez de Romo AC. Esclerosis múltiple en México: la clínica de su historia (2a. de dos partes). Rev Fac Med UNAM 2006; (49)2: 73-78.
5. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2000; 343(13): 938-952.
6. Frohman E, Racke M, Raine C. Multiple sclerosis the plaque and its pathogenesis. N Engl J Med 2006; 354:942-955.
7. Bribián A, de Castro F. Oligodendrocitos: origen embrionario, migración e implicaciones terapéuticas. Rev Neurol 2007; 45 (9): 535-546.
8. Paty D, Arnold D. The lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med 2002; 346(3): 199-2002.
9. Hawker K, Frohman E. Multiple sclerosis. Prim Care Clin Office Pract 2004; 31: 201-226.
10. Holmøy T, Hestvik A. Multiple sclerosis: immunopathogenesis and controversies in defining the cause. Current Opinion in Infectious Diseases 2008; 21: 271–278.
11. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. Current Opinion in Neurology 2007; 20: 261–268.
12. Rose J, Carlson N. Pathogenesis of Multiple sclerosis. Continuum Lifelong Learning Neurol 2007; 13(5): 35–62.

13. Fernández-Muñoz R, Celma-Serrat ML. Virus y desmielinización: ¿por qué sospechar la implicación de virus en la etiología de la esclerosis múltiple? *Rev Neurol* 2002; 35: 964-72.
14. Green A, Waubant E. Genetics and epidemiology of Multiple sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007; 13(5): 63–85.
15. Montgomery S, Lambe M, Olsson T, Ekbom A. Parental Age, Family Size, and Risk of Multiple Sclerosis. *Epidemiology* 2004; 15: 717–723.
16. Sawcer S. A new era in the genetic analysis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 237–241.
17. Owens T. The enigma of multiple sclerosis: inflammation and neurodegeneration cause heterogeneous dysfunction and damage. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 259–265.
18. Velázquez Quintana M, Macías Islas MA, Rivera Olmos V, Lozano Zárte J. Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico. *Rev Neurol*. 2003; 36: 1019-22.
19. Alter M, Olivares O: Multiple sclerosis in México. *Arch Neurol* 1970; 23: 451–459.
20. Corona T, Rodríguez JL, Otero E, Stopp L. Multiple sclerosis in Mexico: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City. *Neurología* 1996; 11(5): 173-170.
21. Corona T, Román G. Multiple sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology* 2006; 26:1-3.
22. Maza M, García J, Bernal J, Fuentes M. revisión de la epidemiología de la esclerosis múltiple en México. *Rev Neurol* 2000; 31 (5): 494-495.
23. Hernández MA. Epidemiología de la esclerosis múltiple. *Controversias y realidades*. *Rev Neurol* 2000; 30(19): 959-964.
24. Uris DF. Epidemiología genética de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2002, 35(10): 979-984.
25. Lublin F. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 1–15.

26. Bobholz J, Rao S. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:283–288.
27. Casanova González MF, Cabrera Gómez JA, Aquino Cías J, Aneiros Rivas R, Fernández Bermúdez R. Evaluación neurofisiológica en pacientes con esclerosis múltiple: clínica definida con especial atención en la onda p300. *Rev Neurol* 1999; 29: 1134-7.
28. Landete L, Casanova B. Deterioro cognitivo, formas clínicas y progresión en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2001; 32(9): 884-887.
29. Pizzi D. MS and cognition. *Real living whit multiple sclerosis*. 2003; 10(3): 13-15.
30. Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, Weinstock-Guttman B, Guttmann CRG, Bakshi R. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1213–1223.
31. Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 278–285.
32. Treadwell-Deering D, Evankovich K, Lotze T. case report: “purely” psychiatric presentation of multiple sclerosis in a adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychaitry* 2007; 46: 9.
33. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul; 50(1): 121-7.
34. Woo DA, Olek MJ, Frohman EM. Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis: Case Studies. *Neurol Clin* 2006, 24: 199–214.
35. Mulert C, Pogarell O, Juckel G, Rujescu D, Giegling I, Rupp D, Mavrogiorgou P, Bussfeld P, Gallinat J, Möller HJ, Hegerl U. The neural basis of the P300 potential. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 190–198.
36. M. Vázquez-Marrufo, J. González-Rosa, E. Vaquero-Casares, P. Duque, M. Borges, G. Izquierdo. Potenciales evocados cognitivos en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente y benigna. *Rev Neurol* 2009; 48: 453-8.

37. Casanova González MF, Cabrera Gómez JA, Aquino Cías J, Aneiros Rivas R, Fernández Bermúdez R. Evaluación neurofisiológica en pacientes con esclerosis múltiple clínica definida con especial atención en la onda p300. *Rev Neurol* 1999; 29: 1134-1137.
38. Kececi H, Degirmenci Y, Atakay S. Habituation and Dishabituation of P300. *Cog Behav Neurol* 2006; 19:130–134.
39. Boose MA, Cranford JL. Auditory event – related potentials in multiple sclerosis. *The American Journal of Otology* 1996, 17: 165-170.
40. Frodl-Bauch T, Bottlender R, Hegerl U. Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology* 1999; 40 (2): 86-94.
41. Instituto de la Comunicación humana. Registros electrofisiológicos para el diagnóstico de la patología de la comunicación humana. México, INCH, 1996.
42. Cancino S, Tellez Alanís B. ERPs elicited by a cognitive incongruity paradigm: a semantic memory study. *Neuroreport* 2000; 11(5): 977-981.
43. Schukla R, Trivedi JK, Singh R, Singh Y, Chakravorty P. *Indian journal of Psychiatry* 2000; 42(4): 397-401.
44. Duarte JL, Alvarenga KF, Banhara MR, Passarelli-Melo AD, Moreno-Sas R, Costa Filho OA. P300- long-latency auditory evoked potential in normal hearing subjects: simultaneous recording value in Fz and Cz. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75(2): 231-6.
45. Tarkka I, Stokic D. Source localization of P300 from oddball, single stimulus, and omitted-stimulus paradigms. *Brain topography* 1998; 11(2): 141-151.
46. Paul I, Gawrilow C, Zech F, Gollwitzer, Rockstroh, Odenthal G, Kratzer W, Wienbruch B. If then planning modulates the P300 in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain imaging* 2007; 18(7): 653-657.
47. Kolker IA, Using the P300 potential for the analysis of cognitive functions in children. *Neurophysiology* 2002; 34(4): 307-312.
48. Aminoff JC, Goodin DS. Long latency cerebral event-related potentials in multiple sclerosis. *Journal of clinical neurophysiology* 2001; 18(4): 372-377.

49. Maurits NM, Elting JW, Jager DKRB, van der Hoeven JH, Brouwer WH. P300 component identification in auditory oddball and novel paradigms using source analysis techniques: reduced latency variability in the elderly. *Journal of clinical neurophysiology* 2005; 22(3): 166-175.
50. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of clinical neurophysiology* 1992; 9(4): 456-479.

## **ANEXO 1.**

### **Hoja de recolección de datos.**

Hallazgos mediante onda P300 en pacientes con esclerosis múltiple.

Fecha:

Nombre:

Sexo:

Edad:

Lugar de origen:

Estado civil:

Escolaridad:

Ocupación:

Síntoma inicial:

Tiempo de evolución:

Diagnóstico:

Bandas oligoclonales:

Resonancia magnética

Tratamiento actual:

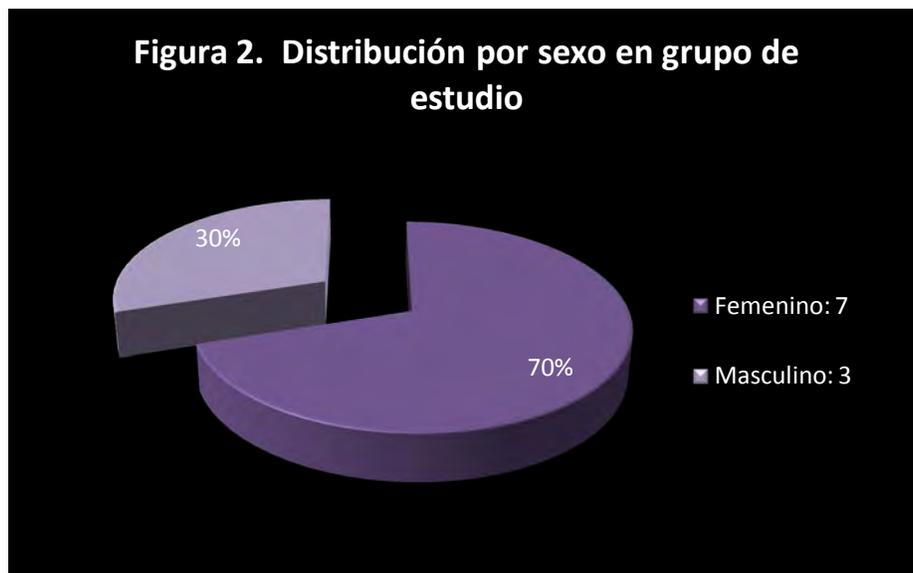
Estudios realizados:

Audiometría y Logaudiometría:

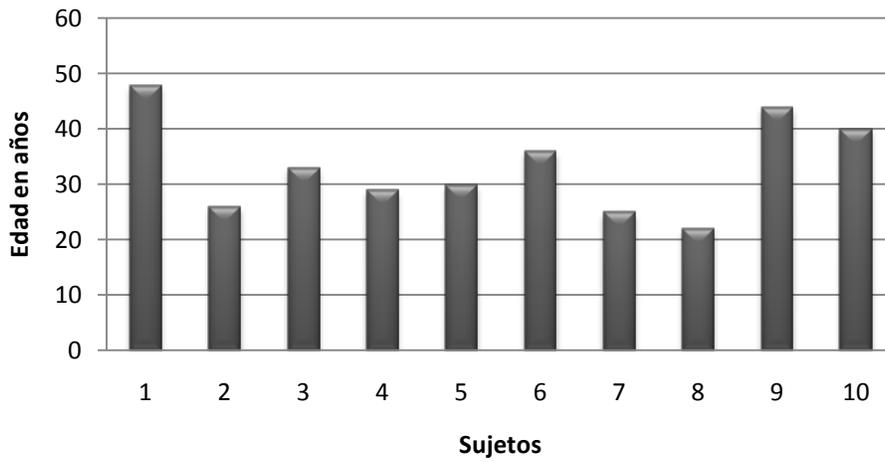
P300:

Firma:

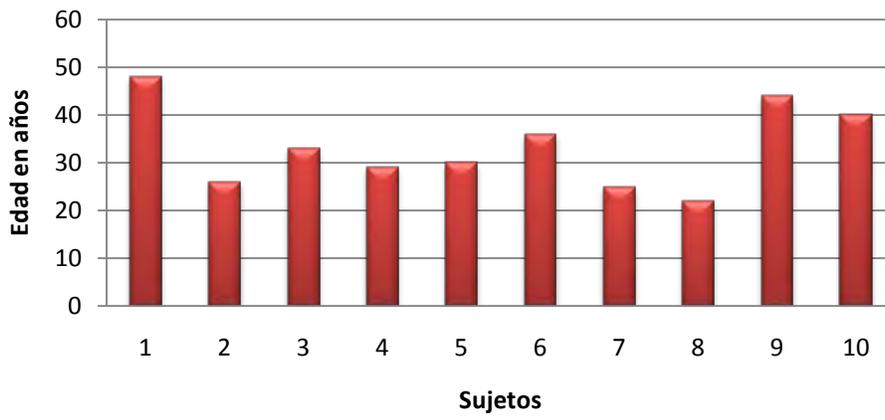
## ANEXO 2.



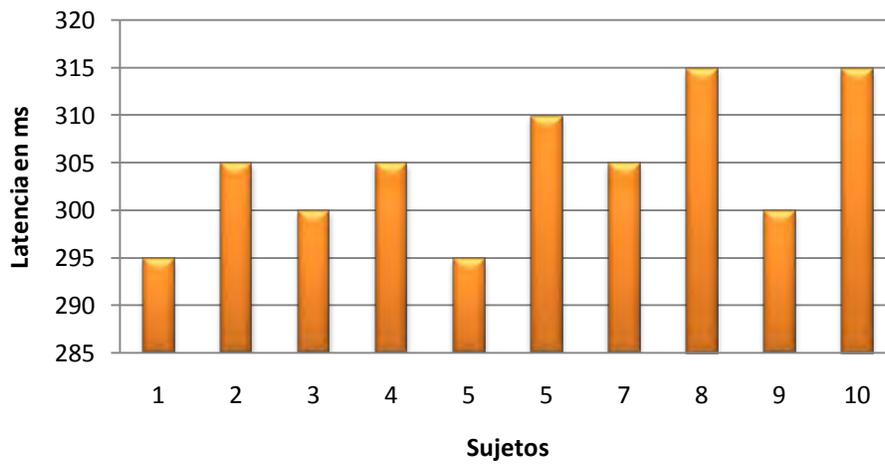
**Figura 3. Distribución por edad en grupo control**



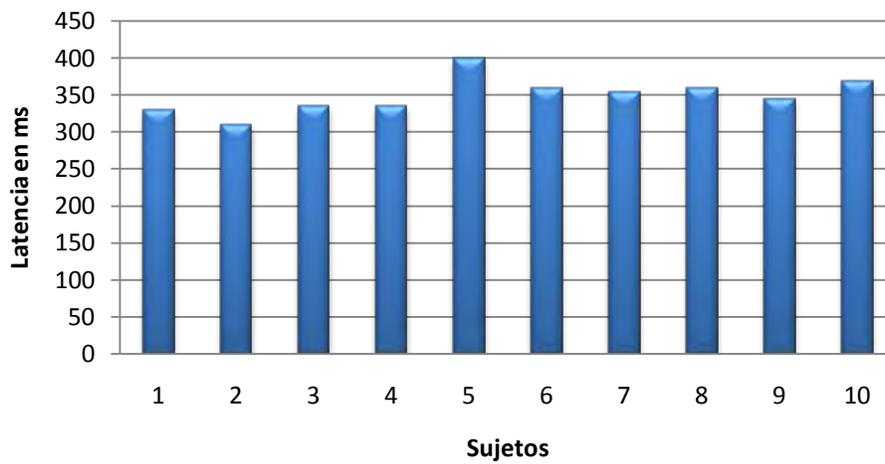
**Figura 4. Distribución por edad en grupo de estudio**



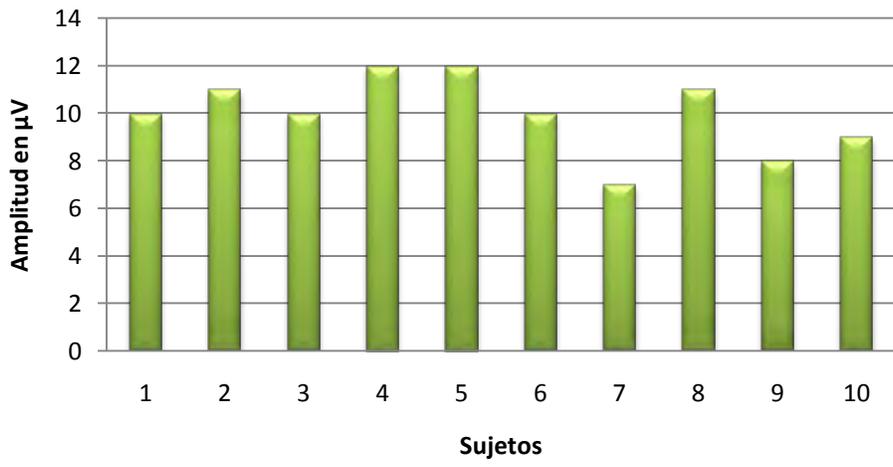
**Figura 5 . Latencia de P3 en sujetos control**



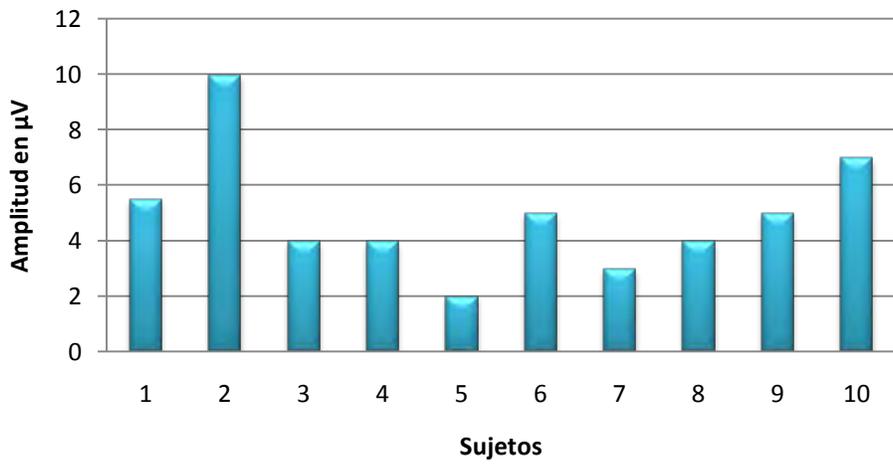
**Figura 6. Latencia de P3 en sujetos de estudio**



**Figura 7. Amplitud en sujetos control**



**Figura 8. Amplitud en sujetos de estudio**

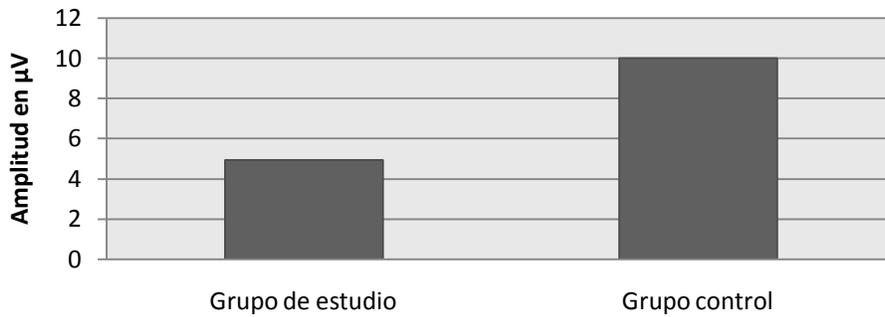


**Figura 9. Comparación entre la latencia del grupo de estudio y la del grupo control**



**Latencia del grupo de estudio en comparación con el grupo control. Se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.001$ ).**

**Figura 10. Comparación entre la amplitud del grupo de estudio y la del grupo control**



**Amplitud del grupo de estudio en comparación con la del grupo control. Se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.001$ ).**