



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

**ESTUDIO DE LA ATENCIÓN INVOLUNTARIA, MEDIANTE POTENCIALES
RELACIONADOS CON EVENTOS, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
PARKINSON**

TESIS

que para obtener el grado de

DOCTOR EN PSICOLOGÍA

presenta

RODOLFO SOLÍS VIVANCO

JURADO DE EXAMEN DE GRADO

DIRECTORA: DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL

COMITÉ: DR. ROBERTO AGUSTÍN PRADO ALCALÁ

DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO

DRA. MARÍA ASUNCIÓN CORSI CABRERA

DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA



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.

La conclusión de este trabajo fue determinada en gran medida por la ayuda, participación y/o apoyo de muchas personas. Gracias:

A los pacientes que amable y desinteresadamente colaboraron con esta investigación.

Gracias por ser ejemplo de que en la vida se puede aceptar y luchar al mismo tiempo.

A la Dra. Josefina Ricardo Garcell, por la confianza, generosidad, esfuerzo y tiempo desde el primero hasta el último momento de este proceso. Siempre estaré agradecido.

A la Dra. Yaneth Rodríguez, por brindarme un espacio de trabajo y la libertad para generar una línea de investigación propia.

Al Dr. Mario Rodríguez, por la asesoría metodológica y técnica.

A los Dres. Prado, Corsi y Del Río, por sus atinados comentarios para la mejora continua de este proyecto de investigación, y por sus enseñanzas.

A los Dres. Ulises Rodríguez y Mayela Rodríguez, por brindar su conocimiento para el diagnóstico y captación de los pacientes.

A la UNAM, la escuela que me ha dado tanto y a la que me siento orgulloso de pertenecer.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, mi centro de desarrollo profesional.

A mis entrañables amigos del Departamento de Neuropsicología del INNN, por su ayuda durante las evaluaciones y las carcajadas que hacen que todos los momentos sean dignos de recordar.

A la Dra. María García, por compartir el caos.

A la Ing. Martha Pérez, por el entrenamiento en el manejo de equipo de electroencefalografía y potenciales evocados.

Al Lic. Alejandro León y su equipo de la Coordinación de Posgrado en Psicología, por su ayuda en el proceso de titulación.

A la Mtra. Irma Zaldívar, por su guía y ejemplo.

Al CONACYT, por el apoyo otorgado durante todo este tiempo.

Este trabajo está dedicado a las personas más importantes para mí:

Martha, la mujer que amo, mi compañera de vida y quien me hace querer ser un mejor hombre cada día.

Mis padres, hermanas y sobrinos, la invaluable familia que me hace sentir feliz, agradecido y afortunado.

Contenido

Resumen.....	7
Abstract.....	8
I. Antecedentes.....	9
1. Atención involuntaria	9
1.1. El modelo de tres fases de la atención involuntaria	14
1.2. Electrofisiología de la atención involuntaria	16
1.2.1. El componente negativo de disparidad (MMN).....	19
1.2.2. El componente P3a	22
1.2.3. La negatividad de reorientación (RON)	24
1.3. La atención involuntaria a lo largo de la edad	28
1.4. Alteraciones de la atención involuntaria en poblaciones clínicas	29
2. Enfermedad de Parkinson	31
2.1. Características clínicas	32
2.2. Epidemiología.....	35
2.3. Evaluación de la severidad del trastorno	36
2.4. Sustratos morfofuncionales	36
2.4.1. Etiopatogenia	36
2.4.2. Fisiopatología	39
2.4.4. Neuroimagen.....	44
2.5.5. Electroencefalograma y potenciales evocados	45
2.6. Tratamiento farmacológico	45
2.7. Alteraciones cognitivas.....	46
2.7.1. Neuropsicología.....	46
2.7.2. Potenciales relacionados con eventos.....	50

II. Justificación	52
III. Planteamiento del problema	53
IV. Metodología	54
1. Preguntas de investigación	54
2. Hipótesis	54
3. Objetivos	55
4. Variables	56
5. Participantes	57
5.1. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	57
5.1.1. Grupos con enfermedad de Parkinson	57
5.1.2. Grupo control	58
6. Tipo de estudio	59
7. Diseño de investigación	59
8. Instrumentos	59
8.1. Paradigma experimental de atención involuntaria	59
8.2. Registro de EEG y obtención de PRE	61
8.3. Análisis de datos electrofisiológicos	62
8.4. Pruebas neuropsicológicas	62
9. Análisis estadístico	64
V. Resultados	66
1. Datos demográficos y clínicos	66
2. Paradigma experimental de atención involuntaria	68
2.1. Datos conductuales	68
2.2. Potenciales relacionados con eventos	69

3. Evaluación neuropsicológica.....	74
3.1. Flexibilidad cognoscitiva	75
3.2. Memoria de trabajo.....	77
3.3. Inhibición conductual	78
4. Asociación entre componentes del potencial de distracción y variables neuropsicológicas	80
VI. Discusión	84
VII. Conclusiones	100
VIII. Bibliografía.....	102
VIII. Anexos	127

Resumen

La depleción dopaminérgica característica de la enfermedad de Parkinson (EP) afecta la detección de estímulos novedosos. Lo anterior indica que desde fases iniciales la EP podría generar una falla en la atención involuntaria (AI), definida como un proceso de selección de estímulos potencialmente relevantes para el organismo e inicialmente no procesados que permite una mejor regulación de la conducta. La AI puede ser estudiada mediante potenciales relacionados con eventos (PRE). El PRE obtenido se denomina “potencial de distracción” y consta de tres componentes: la onda negativa de disparidad auditiva (MMN), la P3a, asociada con la detección de la novedad y la negatividad de reorientación (RON), relacionada con el regreso de la atención a la tarea original luego de una distracción. No existen estudios acerca de la AI en la EP, ni que reporten los efectos de la medicación dopaminérgica sobre esta respuesta electrofisiológica. Tampoco se ha descrito la relación de la AI con las alteraciones neuropsicológicas características en estos pacientes. El objetivo de este estudio fue analizar y comparar las características de los componentes del potencial de distracción entre un grupo con EP inicial medicado, uno con EP inicial no medicado y un grupo control, así como relacionar los componentes de este potencial con las puntuaciones obtenidas en pruebas neuropsicológicas en los tres grupos. Se estudiaron 25 pacientes medicados y 17 no medicados con EP inicial del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía *Manuel Velasco Suárez* (INNNMVS) y 20 sujetos control. Todos los sujetos llevaron a cabo una tarea de distracción auditiva mientras se les registraba el EEG digital en 19 electrodos del sistema internacional 10/20. Además fueron evaluados con una batería de pruebas neuropsicológicas para flexibilidad cognoscitiva, memoria de trabajo e inhibición conductual. Cada componente del potencial de distracción se analizó mediante ANOVAs de medidas repetidas y los resultados neuropsicológicos mediante ANOVA de 1 factor. Se hizo un análisis de correlación de Pearson entre el potencial de distracción y las pruebas neuropsicológicas. La MMN se presentó en todos los grupos y sin diferencias significativas en amplitud entre ellos ($p > 0.05$). La P3a mostró mayor amplitud en el grupo control ($F(2,59) = 4.8, p = 0.01$) respecto al grupo de pacientes medicados ($MD = -1.03, p = 0.003$). La RON tuvo amplitudes significativamente más bajas en los pacientes no medicados ($F(2,59) = 4.8, p = 0.01$) respecto al grupo control y al grupo medicado ($MD = 1.19, p = 0.001; MD = 1.27, p = 0.005$, respectivamente). No se encontraron diferencias intergrupales en las latencias de ningún componente. En la mayoría de las pruebas neuropsicológicas, el grupo control mostró ejecuciones significativamente mejores en comparación con los grupos EP. Las amplitudes de P3a y de RON se asociaron con varios puntajes de las pruebas de flexibilidad cognoscitiva e inhibición conductual, especialmente en el grupo EP medicado. Los hallazgos principales de este estudio desde el punto de vista electrofisiológico fueron las fallas en el cambio de la atención y su reorientación en EP inicial reflejadas en el decremento de las amplitudes de P3a y RON, así como una asociación entre estos procesos y las funciones ejecutivas. La reorientación de la atención (RON) mostró una modulación dopaminérgica. La asociación entre el potencial de distracción y las pruebas neuropsicológicas de funciones ejecutivas indican una participación de la AI sobre las alteraciones cognoscitivas descritas en la EP.

Abstract

Dopaminergic depletion in Parkinson's Disease (PD) interferes with the detection of novel stimuli, which suggests that PD may generate from the initial stages a failure in involuntary attention (IA), the automatic capacity to select potentially relevant stimuli that had not been initially processed, allowing a better behavioral control. IA can be studied through the event-related potential technique (ERP). The obtained ERP is called "distraction potential", and is composed by three components: the Mismatch Negativity (MMN), the P3a, associated with novelty detection, and the Reorientation Negativity (RON), related to the attentional return to the primary task after distraction. There are no studies on IA nor on the effects of dopaminergic medication upon this electrophysiological response in PD. The relation between IA and the typical neuropsychological impairment in these patients has not been reported either. The objective of this study was to analyze and compare the distraction potential characteristics between a medicated early PD group, a non-medicated early PD group and a control group, and to associate these potential's components with scores from neuropsychological tests in the three groups. Twenty-five medicated and 17 non-medicated patients with early PD were studied, as well as 20 healthy control subjects. All subjects performed an auditory distraction task while a digital EEG was being recorded in 19 electrodes according to the 10/20 International System. A neuropsychological battery that assesses cognitive flexibility, working memory, and behavioral inhibition was administered to all groups as well. Each component was analyzed with a Repeated Measures ANOVA test, and the neuropsychological results were compared with 1 way ANOVA. A Pearson correlation test was performed between the distraction potential and the neuropsychological scores. The MMN was obtained in all subjects and no significant differences in mean amplitude were found among such groups ($p > 0.05$). There was a main effect of group for P3a amplitude ($F(2,59)=4.8$, $p=0.01$), with a significant lower amplitude in the medicated group compared to the control group ($MD=-1.03$, $p=0.003$). RON also showed a main effect of group ($F(2,59)=4.8$, $p=0.01$), with significantly lower amplitudes in non-medicated patients with respect to both the control and medicated groups ($MD=1.19$, $p=0.01$, $MD=1.27$, $p=0.005$, respectively). There were no significant differences in the latencies of any of the components among these groups. In most of the neuropsychological tests, the control group showed significant higher scores compared to both PD groups. P3a and RON amplitudes correlated with cognitive flexibility and behavioral inhibition scores, especially in the PD medicated group. From an electrophysiological perspective, the main findings of this study involve the impairment in the attentional change and its reorientation in initial PD, reflected by P3a and RON amplitudes, and an association between these functions and the executive functioning. Reorientation of attention (RON) showed a dopaminergic modulation. The association between the distraction potential and the executive functioning neuropsychological tests shows a participation of IA in the reported PD cognitive impairment.

I. Antecedentes

1. ATENCIÓN INVOLUNTARIA

La atención sigue siendo una función cerebral difícil de definir y comprender pero cuyo estudio es de gran valor para la psicología y las neurociencias cognoscitivas. De acuerdo con Posner y Petersen (1990), cada vez cobra mayor relevancia científica considerar que puede existir un tercer sistema de regulación neurofisiológica, el sistema de la atención, de igual importancia que los dos sistemas cerebrales considerados hasta ahora como los componentes fundamentales del funcionamiento del sistema nervioso (SN): el motor (eferente) y el sensorial (aferente).

Atender implica la focalización selectiva de los procesos cognoscitivos, así como filtrar y desechar información no deseada, e incluye la activación de diversos mecanismos neuronales encargados de: a) manejar el constante flujo de estímulos sensoriales entrantes al organismo que compiten por ser procesados simultáneamente; b) organizar en el tiempo las respuestas apropiadas y c) controlar la conducta (Bench, Frith y Grasby, 1993; Estévez-González, García-Sánchez y Junqué, 1997). De esta manera, la atención es necesaria para que otros procesos cognoscitivos como la percepción, la memoria, el aprendizaje y las funciones ejecutivas se lleven a cabo de manera óptima.

La atención implica un proceso de selección y control. El cerebro humano no cuenta con la suficiente capacidad para permitir el procesamiento consciente de todos los estímulos que impactan a los sentidos simultáneamente, por lo que después de un procesamiento inicial, sólo una parte de la información sensorial entrante tendrá acceso a la conciencia (Escera, Alho, Schröger y Winkler, 2000).

Esta idea, generada originalmente por Broadbent (1958) en su teoría sobre la atención, implica la existencia de dos sistemas: uno de capacidad amplia que lleva a cabo un procesamiento inicial y otro de capacidad limitada para la evaluación de información relevante para la tarea en curso, así como para la toma de decisiones. Este esquema básico se ha mantenido en varias teorías actuales sobre la atención humana, si bien se han generado diferentes versiones del modelo original respecto al estadio temporal y el nivel de análisis en el que se lleva a cabo la selección de los estímulos (Näätänen, 1992).

Independientemente de la postura que se tome acerca del estadio temporal o del nivel de análisis en el que se evalúan los estímulos sensoriales entrantes, la capacidad limitada del SN para procesar el entorno es innegable. Si se considera que el desarrollo del SN humano generó como estrategia adaptativa la posibilidad de recibir una amplia gama de estímulos por parte de los sentidos, es entendible entonces que se desarrollara también un sistema de selección y filtraje según la relevancia de la información o de las prioridades que el sistema estableciera de antemano sobre esta, todo con la finalidad de incrementar las probabilidades de supervivencia. Visto desde esta perspectiva, la limitada capacidad del sistema de atención resulta más una ventaja que una desventaja. La atención, por tanto, debe ser entendida como un sistema de focalización que depende de mecanismos excitatorios e inhibitorios, capaces de modular la entrada de información sensorial y que está determinado tanto por las prioridades que el SN establezca en un momento dado como por las características de los estímulos entrantes. Por una parte, el estado del SN es determinante: un mismo estímulo puede ser relevante en un momento y dejar de serlo en otro. Por la otra, un estímulo puede ser atendido súbitamente en función de su importancia, novedad o distinción (Corsi, 2006).

De acuerdo con lo anterior, la entrada de información al sistema de atención puede darse: a) por un proceso de selección activa o focalizada, organizado a partir de las prioridades que el SN establezca sobre el procesamiento de los estímulos y b) por un proceso de selección pasiva y determinado por la aparición de estímulos novedosos, críticos o distractores (Escera et al., 2000).

El primero es un proceso denominado “de arriba hacia abajo” (*top-down*, por su expresión en inglés), en el que los canales de información son seleccionados o rechazados bajo el mando de los mecanismos y estructuras centrales que se encargan del control conductual. Este proceso, denominado atención voluntaria, ha sido foco de la mayor parte de la investigación relacionada con los procesos de atención, especialmente en la psicología cognoscitiva y la neuropsicología. La atención voluntaria o intencional, que se caracteriza por un “esfuerzo” a nivel cognoscitivo, puede ser dividida en a) *atención sostenida*, que se refiere a la capacidad para mantener en el tiempo la dirección y selectividad sobre los estímulos; b) *atención focalizada o selectiva*, la cual implica el procesamiento específico de ciertos estímulos, en detrimento de otros; y c) *atención dividida*, que requiere la distribución de los recursos de procesamiento cognoscitivo a dos o más estímulos simultáneos y distintos (Coull, 1998). Se considera que la atención voluntaria es un proceso superior, dado que es “filogenéticamente reciente, dependiente del procesamiento complejo de la información y relacionado con diferentes áreas de la neocorteza frontal y parietal, además de ser fuertemente lateralizado” (Corsi, 2006). En términos neurofisiológicos, la atención voluntaria se ha estudiado como un proceso resultante de la interacción de varias regiones del sistema nervioso central (SNC), entre las que se encuentran el tallo cerebral, especialmente el sistema activador reticular ascendente, el tálamo, el estriado y las cortezas frontal y parietal (Meneses, 2006). Entre los modelos neurales de la atención voluntaria más destacados, se encuentran los de Mesulam (1981), Mirsky (1987) y Posner (1990).

El segundo es un proceso “de abajo hacia arriba” (*bottom-up*, por su expresión en inglés), el cual permite la evaluación consciente de aquellos eventos potencialmente relevantes que no están siendo seleccionados en ese momento por el mecanismo *top-down*. Este proceso corresponde a la atención involuntaria, la cual se define como un proceso de selección de estímulos potencialmente relevantes para el organismo e inicialmente no procesados que permite el análisis consciente de éstos, para lograr una mejor regulación de la conducta (Escera, 2002; Escera et al., 2000).

El concepto de atención involuntaria tiene sus orígenes en el descubrimiento del reflejo de orientación (RO) (Schröger, 1997; Sokolov, 1963), el cual consiste en el ajuste de los órganos sensoriales y en la preparación para la actividad motora de modo que se pueda obtener de forma óptima la información respecto a un suceso súbito o potencialmente relevante y actuar en consecuencia (Coren, Ward y Enns, 2001). Los estímulos de orientación más eficaces que se conocen son los ruidos estrepitosos, las luces brillantes que aparecen de pronto y los cambios en los contornos o movimientos que no ocurren de manera regular (Rains, 2004). El RO incluye, además, otras manifestaciones conductuales y fisiológicas tales como ajustes en la postura, cambios en la conductancia de la piel, disminución del ritmo cardíaco, una pausa en la respiración y constricción de los vasos sanguíneos (Rohrbaugh, 1984). Lo anterior se resume en que el SN responde a los cambios respecto a un contexto estable de estimulación y organiza los recursos sensoriales, cognoscitivos y motores para responder, en caso de ser necesario (Donchin, 1981; Sokolov, 1975).

A diferencia de la atención voluntaria, la atención involuntaria, entendida como RO, ha sido menos considerada como un proceso mediado corticalmente y se le ha asociado en mayor medida con estructuras subcorticales como el tallo

cerebral y los colículos superiores, por lo que su papel como función “superior” ha estado relegado en décadas anteriores (Luria, 1975). No obstante, como se describirá más adelante, se ha establecido que la atención involuntaria implica la activación al menos de regiones corticales frontales y sensoriales primarias.

La conducta adaptativa frente al entorno implica un equilibrio entre el estado selectivo *a priori* del SN y el procesamiento necesario de estímulos que adquieren relevancia por su carácter irruptivo o novedoso. Es decir, se requiere un balance constante entre los procesos *top-down* y los *bottom-up* (Escera, 1997). Si los procesos *top-down* dominan la atención, el organismo no puede reaccionar a eventos vitalmente importantes que ocurren fuera del foco de esta, sugiriendo un umbral muy alto para el procesamiento de información no atendida (Escera et al., 2000) y, por tanto, una hiperprosexia o atención rígida, que lleva a la perseverancia, estereotipia y falta de flexibilidad cognoscitiva. Por otro lado, si los procesos *bottom-up* dominan la atención, la conducta resultará fragmentada, impidiendo la eficiencia de acciones orientadas a un fin (Escera et al., 2000) y que deriva en distractibilidad, la cual denota la dirección involuntaria excesiva de la atención hacia estímulos del ambiente que interfieren con la ejecución correcta de una conducta. El balance entre ambos procesos no escapa a la capacidad limitada del SN para procesar estímulos entrantes y que compiten por la captura del foco de atención. Si bien la atención involuntaria está menos asociada con un esfuerzo cognoscitivo, como es el caso de la atención voluntaria, sí exige un costo de respuesta, produciendo el fenómeno de distracción, el cual se manifiesta conductualmente por un desempeño pobre en la tarea previamente realizada por medios voluntarios o intencionales (Escera et al., 2000).

1.1. El modelo de tres fases de la atención involuntaria

El equilibrio y la interacción entre los procesos de atención voluntaria e involuntaria mencionados permiten conceptualizar a esta en el marco de un modelo de tres fases (Escera et al., 2000; Friedman, Cycowicz y Gaeta, 2001; Horváth, Czigler, Birkás, Winkler y Gervai, 2007; Näätänen, 1990, 1992; Polich y Criado, 2006; Schröger, 1997; Schröger y Wolff, 1998a).

La primera fase incluye, *a priori*, la modelación y el monitoreo constante del contexto de estimulación sensorial al que está sometido el SN. Este estado de “sintonía” con el entorno es independiente del control voluntario por parte del SN (Näätänen, 1990; Schröger, 1997) y consiste, en cuanto a la modelación, en la “extracción” y mantenimiento, a nivel de representación neural, de las características estables del contexto sensorial, especialmente de la estimulación reciente (Horváth et al., 2007). Por otro lado, el monitoreo permite la detección de irregularidades en los estímulos entrantes, respecto al modelo o contexto previo (Winkler, Karmos y Näätänen, 1996). De acuerdo con Horváth et al. (2007), la extracción de las regularidades y la detección de las disparidades representan un recurso económico en términos cognoscitivos, ya que minimiza la demanda de los recursos limitados de control por parte del sistema, a través de configuraciones o representaciones estables o constantes acerca del entorno. Las desviaciones discretas respecto a dicho entorno derivarán en una detección automática (preconsciente) y en una actualización del modelo (Näätänen y Winkler, 1999; Winkler et al., 1996).

En caso de que la disparidad o desviación respecto al contexto sea mayor o relevante, se desencadenarán procesos superiores de mayor complejidad que consistirán, principalmente, en un cambio en la dirección de la atención (Escera, Alho, Winkler y Näätänen, 1998; Näätänen, Paavilainen, Rinne y Alho, 2007; Schröger, 1997). Esto es más evidente cuando los cambios se producen de

manera súbita y no en forma gradual (Horváth et al., 2007). En el caso de estar involucrado un cambio en la atención, se inicia la segunda fase del modelo, la cual implica a la distracción propiamente dicha. En esta fase se genera una transición de la atención voluntaria, la cual es óptima respecto a una tarea relevante en ese momento, a un desempeño menor, que permite la toma involuntaria de la atención y destina recursos cognoscitivos al procesamiento eficiente del nuevo evento, que es irrelevante para la tarea original. Es decir, el SN permite la distracción (Escera et al., 2000; Horváth et al., 2007; Schröger, Giard y Wolff, 2000).

La tercera fase del modelo incluye a los procesos necesarios para que el SN, luego de ser distraído, pueda reasignar los recursos cognoscitivos, y por tanto la atención, a la tarea original, permitiendo restituir la calidad óptima del desempeño previo en la misma. Esta fase es denominada re-orientación (Munka y Berti, 2006). Cabe mencionar que este proceso sólo se lleva a cabo si el estímulo distractor o la disparidad no fueron lo suficientemente relevantes como para reorganizar la conducta posterior.

En resumen, la primera fase de la atención involuntaria consiste en un monitoreo del entorno, con una representación de las características estables de este y la capacidad de detección automática de cambios en la estimulación. Estos cambios pueden desencadenar la segunda fase, la distracción o cambio en la atención de manera involuntaria para, finalmente, entrar en la tercera fase que permite la reorientación a la tarea original, devolviendo el foco de atención y recuperar el desempeño óptimo previo.

1.2. Electrofisiología de la atención involuntaria

El modelo teórico de las tres fases de la atención involuntaria se ha generado, en gran medida, por los hallazgos electrofisiológicos obtenidos a través de la técnica de los potenciales relacionados con eventos (PRE) (Solís-Vivanco, Ricardo-Garcell y Rodríguez-Agudelo, 2009).

Los PRE se definen como cambios breves de voltaje en la actividad eléctrica cerebral asociados con diversos procesos sensoriales, motores o cognoscitivos (Fabiani, Gratton y Federmeier, 2000; Picton et al., 2000b) y constituyen una técnica sumamente útil para el estudio de dichos procesos, especialmente por su resolución temporal (del orden de milisegundos) (Rugg y Coles, 1995). Los PRE son obtenidos a partir del registro electroencefalográfico tradicional (EEG), seleccionando segmentos de este que se encuentran ligados temporalmente con un evento sensorial, motor o cognoscitivo. Dichos segmentos son promediados con la finalidad de eliminar la actividad aleatoria de fondo (o “ruido”) y obtener así la actividad eléctrica relacionada con el evento de interés, lo cual da como resultado un “componente” que representa la respuesta neural generada en regiones neuroanatómicas específicas asociada con un proceso cognoscitivo igualmente específico (Luck, 2005).

Los PRE representan una herramienta de evaluación determinante en la comprensión de diversos procesos neurocognoscitivos como la percepción, la memoria, el lenguaje y especialmente, la atención (Luck, Woodman y Vogel, 2000). Por medio de la medición de las amplitudes y latencias de los PRE resultantes, se pueden generar inferencias acerca del curso temporal y el nivel de “compromiso” de la función o proceso de interés bajo determinadas condiciones experimentales (Hillyard y Kutas, 1983; Rugg y Coles, 1995).

Los PRE relacionados con la atención se obtienen generalmente mediante el paradigma denominado *oddball*, el cual consiste en la presentación repetida de un estímulo (típicamente auditivo) en combinación ocasional y aleatoria con otro estímulo ligeramente distinto en una característica física dada (volumen, tono, localización, etc.). El estímulo repetitivo es denominado estándar o frecuente, mientras que el ocasional se denomina infrecuente (Rugg y Coles, 1995).

En años anteriores, autores como Escera et al. (Escera et al., 1998; Escera, Corral y Yago, 2002; Escera, Yago y Alho, 2001) y Schröger y Wolff (1998a, 1998b) desarrollaron tareas *oddball* de distracción que permiten investigar los mecanismos cerebrales responsables de la atención involuntaria. Estas tareas tienen en común la presentación de estímulos distractores (novedosos) durante la ejecución de una tarea de atención sostenida. En el caso del grupo de Escera et al., (2002) el paradigma consiste en la presentación de estímulos visuales que el sujeto debe clasificar por alguna característica (por ejemplo, letras vs. números). Los dos niveles de la característica relevante del estímulo se presentan con la misma probabilidad a lo largo de toda la prueba. Algunos milisegundos antes de la presentación de cada estímulo, el sujeto escucha un estímulo auditivo frecuente. Eventualmente, algunos estímulos visuales son precedidos por estímulos auditivos infrecuentes, que cambian en tono, volumen o localización (Escera et al., 2000). Estos cambios en el sonido precedente son irrelevantes para la tarea de discriminación, pero son considerados distractores. A este tipo de tarea se le denomina visual-auditiva.

Por su parte, el grupo de Schröger et al. (Schröger et al., 2000; Schröger y Wolff, 1998a) ha desarrollado un paradigma similar, aunque en su caso las características distractoras (no relevantes) y las relevantes a la tarea son de la misma modalidad sensorial. En estos paradigmas, los sujetos deben discriminar los estímulos en alguna propiedad física (por ejemplo la duración: sonidos cortos

vs. largos). Igual que en el caso anterior, los dos niveles de la característica relevante del estímulo se presentan con la misma probabilidad a lo largo de toda la prueba. De manera infrecuente y aleatoria, se presentan estímulos a discriminar por la propiedad relevante, pero que cambian en otra característica física (por ejemplo, el tono o el volumen) y que, aún siendo irrelevante para la tarea, se presumen distractores (Schröger y Wolff, 1998a). A esta tarea se le denomina auditiva-auditiva. La ventaja de esta última tarea unimodal es que las características relevantes y las distractoras se encuentran en el mismo estímulo, permitiendo así una mejor estimación de la distracción y eliminando la posibilidad de un efecto sensorial combinado (Schröger et al., 2000).

Independientemente del tipo de tarea que se elija, el registro obtenido denominado *potencial de distracción*, es complejo y resulta de sustraer al promedio de la respuesta registrada ante la estimulación distractora o infrecuente, el promedio de la registrada ante la estimulación típica o frecuente (Escera, 2002).

El potencial de distracción muestra una respuesta trifásica constituida por un componente de polaridad negativa, uno de polaridad positiva y una fase final prolongada también negativa. Cada una de estas ondas, con generadores cerebrales distintos, coinciden con las fases del modelo de atención involuntaria: a) el componente negativo de disparidad o negatividad de comparación (MMN, por sus siglas en inglés, *mismatch negativity*), correspondiente a la detección del cambio en el contexto auditivo; b) el componente P3a, asociada con el cambio de la atención y c) la negatividad de reorientación (RON, por sus siglas en inglés, *reorientation negativity*), que representa la reorientación de la atención hacia la tarea principal luego de darse la distracción. Este componente de tres fases (Figura 1) se ha observado independientemente de la característica física del estímulo auditivo utilizado como distractor, ya sea el cambio en frecuencia,

duración o intensidad (Escera et al., 2002; Horváth et al., 2007), y de la modalidad sensorial del estímulo relevante, ya sea auditivo o visual (Berti y Schröger, 2003).

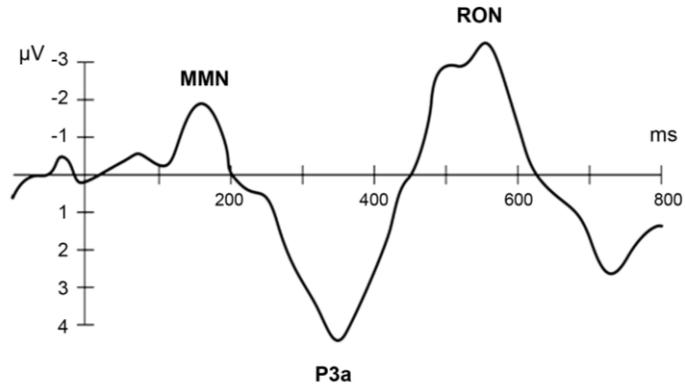


Figura 1. Potencial trifásico de distracción, resultante de restar de la actividad correspondiente a los tonos infrecuentes la actividad correspondiente a los estímulos frecuentes. Se observan la MMN, la P3a y la RON en el electrodo Fz.

1.2.1. El componente negativo de disparidad (MMN)

La MMN es una onda negativa que representa la detección preatencional de desviaciones moderadas respecto a un contexto auditivo estándar. Aparece en regiones fronto-centrales y con máxima amplitud entre los 150 y 250 ms luego de la aparición del estímulo (Näätänen y Alho, 1997; Picton, Alain, Otten, Ritter y Achim, 2000a) y corresponde a la primera fase (detección automática de cambio) del modelo de atención involuntaria antes descrito. Este componente se genera con la presentación de estímulos auditivos infrecuentes caracterizados por cambios físicos (i.e. de tono, intensidad, duración o localización espacial) en relación a los estímulos estándar repetitivos (Escera, 1997; Escera y Grau, 1996; Näätänen, 1992; Näätänen y Alho, 1997). La amplitud de la MMN se reduce en función de la magnitud de la diferencia del estímulo infrecuente respecto a los frecuentes (Amenedo y Escera, 2000; Kok, 2000). Si bien la MMN es generada con estímulos relativamente simples, también aparece ante estímulos más complejos, como voz humana (Dehaene-Lambertz, 1997; Näätänen y Alho, 1997), violaciones

de regla en cuanto a secuencias de tonos en descenso (Näätänen et al., 2007; Tervaniemi, Saarinen, Paavilainen, Danilova y Näätänen, 1994) e incluso ante la ausencia del estímulo (Näätänen et al., 2007).

La MMN es hasta el momento el principal correlato neurofisiológico del procesamiento auditivo a nivel cortical (Näätänen et al., 2007) y ha permitido estudiar la percepción y la memoria auditiva inmediata, así como los procesos de atención que controlan el acceso de las entradas sensoriales auditivas a un procesamiento consciente a nivel perceptual y mnésico (Näätänen y Winkler, 1999). Por lo general, la MMN se presenta independientemente de que se dirija atención o no a los estímulos, incluso se ha detectado en pacientes en coma, por lo que se considera una representación del procesamiento preconscious del sonido a nivel cortical (Kane, Butler y Simpson, 2000).

La MMN es uno de los pocos componentes dentro de los PRE cuyos generadores neurales se conocen con relativa seguridad a partir de estudios con magnetoencefalografía (MEG) (Sams, Kaukoranta, Hämäläinen y Näätänen, 1991), registro intracraneal (Rosburg et al., 2005), imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) (Rinne, Degerman y Alho, 2005) y tomografía por emisión de positrones (TEP) (Müller, Jüptner, Jentzen y Müller, 2002). Dichos generadores son: a) un generador bilateral a nivel de la corteza temporal superior y b) un generador frontal de predominio derecho (Alho, Woods, Algazi, Knight y Näätänen, 1994; Baldeweg, Williams y Gruzelier, 1999; Rinne et al., 2000). Se cree que el generador temporal superior está asociado con la detección del cambio preatencional, mientras que el generador frontal se relaciona principalmente con el cambio en la atención de forma involuntaria (Escera et al., 2000; Näätänen et al., 2007; Rinne et al., 2000).

También se ha propuesto que la MMN, generada como resultado de la comparación no coincidente entre el estímulo aferente y la representación sensorial del entorno acústico, actúa como señal disparadora de un proceso de conmutación en la atención, que se activa cada vez que un nuevo estímulo genere un cambio en el entorno y que pudiera resultar potencialmente relevante (Escera, 1997; Näätänen, 1990). Esta hipótesis está apoyada por el hallazgo de que la activación frontal propia de la MMN se presenta retrasada respecto de la activación temporal superior (Kwon, Youn, Park, Kong y Kim, 2002; Rinne et al., 2000). Adicionalmente, en otros estudios se ha reportado que la administración de etanol disminuye la amplitud del componente prefrontal de la MMN en comparación con el componente temporal, y esto a su vez se asocia con una disminución en la distracción provocada por estímulos auditivos infrecuentes en una tarea de tipo auditivo-visual (Jääskeläinen et al., 1996). Por último, la participación de la MMN en el proceso de la atención se ha visto apoyada por los hallazgos que sugieren que, bajo ciertas condiciones, suele acompañarse de una reacción del SN autónomo típica de la RO (Lyytinen, Blomberg y Näätänen, 1992). Los estudios farmacológicos acerca de las bases neuroquímicas de la MMN han indicado una relación proporcional entre el grado de actividad de los receptores glutamatérgicos NMDA y la amplitud de este componente (Garrido, Kilner, Stephan y Friston, 2009).

El cambio en el contexto auditivo no siempre genera distracción o cambio en la atención, lo cual puede deberse a que la tarea relevante sea muy demandante en términos cognoscitivos (Harmony et al., 2000; Restuccia, Della Marca, Marra, Rubino y Valeriani, 2005), a que la excitabilidad de la MMN esté disminuida por sustancias como el alcohol, como se dijo antes (Jääskeläinen et al., 1996), o a que el sujeto sea capaz de predecir la ocurrencia de los estímulos distractores (Sussman, Winkler y Schröger, 2003).

1.2.2. El componente P3a

La P3a se genera por la introducción de estímulos extraños e irrelevantes o distractores respecto a la secuencia de estímulos que el sujeto está atendiendo a lo largo de tareas *oddball*. El componente P3a debe distinguirse del clásico componente P300 o P3b provocado (evocado) por estímulos extraños o infrecuentes pero relevantes para la tarea que realiza el sujeto. La latencia de la P3a es más corta (entre 250 y 350 ms) que la de la P3b (de 300 a 500 ms) y su distribución tiende a ser fronto-central, mientras que la P3b es centroparietal (Courchesne, Hillyard y Galambos, 1975; Escera, 1997). Otra característica de la P3a es que tiende a presentar una habituación relativamente temprana, disminuyendo su amplitud conforme el estímulo pierde la propiedad novedosa (Fabiani y Friedman, 1995). En paradigmas de atención involuntaria se ha observado que la P3a consta de dos fases diferenciales (Escera et al., 1998; Escera et al., 2001). La fase inicial tiene una latencia de 220-320 ms, muestra una distribución bilateral central y es independiente de manipulaciones sobre la atención (Núñez-Peña, Corral y Escera, 2004). La segunda fase aparece entre 300 y 400 ms, es de distribución fronto-central derecha y es modulada por este tipo de manipulaciones (Escera et al., 2000; Escera et al., 1998).

No obstante las características topográficas distintas de cada uno de estos componentes (P3a y P3b), así como las condiciones experimentales particulares para la obtención de cada uno, la teoría de la P300 considera en general, que ambos representan la actualización del contexto sensorial en la memoria de trabajo. Luego del procesamiento sensorial inicial, se genera una comparación entre el evento entrante y los estímulos previos, que a diferencia de la detección automática, requieren un proceso de atención consciente (Polich, 2007). Lo anterior se ve confirmado por los hallazgos de que la amplitud de la P3a se determina por el grado de novedad del estímulo, así como por la imposibilidad de predecir su llegada (Friedman et al., 2001). Adicionalmente, la dificultad de la

tarea relevante tiene influencia sobre la latencia de la P3a, haciéndose mayor si los recursos de atención requieren un esfuerzo cognoscitivo importante (Polich, 2007). Cabe mencionar que la P3a se presenta independientemente de la modalidad sensorial que se utilice en la tarea para su obtención (Knight, 1991).

Los generadores neurales de la P3a se han propuesto en gran medida a partir de los hallazgos en pacientes con lesiones cerebrales. Los pacientes con lesiones frontales muestran una disminución en la amplitud de la P3a (Daffner et al., 2000; Knight, 1984; Knight, Grabowecky y Scabini, 1995), al igual que pacientes con lesiones hipocampales focales (Knight, 1996). También se ha encontrado que la P3a depende de la integridad de las vías que unen a la corteza frontal con la parietal (Yamaguchi y Knight, 1992) y que puede existir una contribución del giro medial frontal (McCarthy, Luby, Gore y Goldman-Rakic, 1997) y de la corteza del cíngulo (Menon, Ford, Lim, Glover y Pfefferbaum, 1997). A partir de lo anterior, se deduce que la P3a es producto de la detección de estímulos irruptores o distractores potencialmente relevantes que logran capturar la atención, en la cual participa el lóbulo frontal (McCarthy et al., 1997). Esto se corrobora con estudios con IRMf que muestran un control frontal sobre la estimulación novedosa (Daffner et al., 2000; Swasono, Machado y Knight, 2000).

Los sistemas de neurotransmisión involucrados en la generación de la P3a no son del todo claros (Hansenne, 2000), aunque se propone a la dopamina como el principal, dado que se ha demostrado una importante disminución de su amplitud en la enfermedad de Parkinson (Stanzione, Fattaposta y Guiunti, 1991; Trenkwalder y Winkelmann, 2003), una modulación de su amplitud por un antagonista dopaminérgico (sulpirida) (Takeshita y Ogura, 1994) y una disminución en esta en niños con riesgo elevado de presentar alcoholismo, los cuales también muestran alteraciones genéticas relacionadas con la producción de dopamina (Hill et al., 1998).

Varios autores han propuesto que el componente P3a está relacionado con los mecanismos de la atención involuntaria y, en particular, que su generación podría representar un correlato electrofisiológico del RO (Courchesne et al., 1975; Escera, 1997). De acuerdo con Escera et al. (1997) esta asociación se fundamenta en su aparición ante estímulos novedosos, la localización frontal de sus generadores (Friedman y Simpson, 1994) y el incremento en el tiempo de reacción a estímulos blanco que van precedidos por sonidos novedosos en el oído no atendido (Grillon, Courchesne, Ameli, Geyer y Braff, 1991). Adicionalmente, Gaeta et al. (2001) demostraron que la P3a refleja el cambio en la atención o RO, a diferencia de la MMN, que representa sólo la detección automática del cambio en el contexto auditivo. Igualmente, Knight (1996) y Lyytinen et al. (1992) encontraron una asociación entre la P3a y la respuesta de conductancia de la piel. De acuerdo con Escera et al. (2002) la asociación de la P3a con el RO se ve reforzada por la modulación de la atención sobre la P3a, junto con la disminución en amplitud que se observa en este componente con la repetición del estímulo que lo activa, especialmente en regiones frontales (Courchesne et al., 1975; Friedman y Simpson, 1994). Por tanto, el potencial P3a sería una señal electrofisiológica del “puente” entre los procesos cerebrales relacionados con la detección preconsciente de estímulos cambiantes, representados por la MMN, y la refocalización consciente de la atención dirigida hacia esos estímulos.

1.2.3. La negatividad de reorientación (RON)

Luego de la distracción generada por un estímulo novedoso y el consecuente cambio de la atención, es igualmente importante reorientar los procesos cognoscitivos a la tarea original (Escera, 1997). En caso de que el estímulo distractor sea irrelevante, la P3a es seguida por el componente negativo RON, el cual aparece entre los 400 y 700 ms después de la presentación del estímulo en

adultos (Berti y Schröger, 2003; Munka y Berti, 2006) en áreas fronto-centrales (Schröger y Wolff, 1998a). Schröger y Wolff (1998b) encontraron que este componente se presenta bajo condiciones en las cuales los participantes debían discriminar entre sonidos largos y cortos independientemente de su frecuencia, pero no cuando las desviaciones en frecuencia eran relevantes para la tarea ni cuando los estímulos auditivos eran ignorados. La P3a y la RON tampoco se presentan si el estímulo distractor se indica antes de su presentación (Sussman et al., 2003). A partir de lo anterior, se sugiere que la RON refleja la reorientación o reenfoque de la atención a la tarea original (Escera et al., 2001; Munka y Berti, 2006; Schröger y Wolff, 1998a).

Se ha encontrado que las amplitudes de la P3a y la RON dependen en gran medida del grado de diferencia física (tono, volumen, etc.) entre el estímulo frecuente y el infrecuente (Yago, Escera, Alho y Giard, 2001). Adicionalmente, se reporta que la RON aparece con la misma distribución topográfica independientemente de la modalidad sensorial de la tarea de distracción (Berti y Schröger, 2001) y del intervalo que se dé entre el estímulo distractor y el estímulo relevante, en el caso de la tarea auditivo-visual (Escera et al., 2001). Lo anterior indica que, al estar ligada con la tarea relevante y no con los estímulos irrelevantes, la RON puede ser considerada como un indicador efectivo del proceso cerebral de reorientación de la atención tras la distracción (Escera et al., 2001).

Escera et al. (2001) sugieren que la RON es la suma de dos subcomponentes: uno ligado temporalmente al inicio del estímulo distractor y el otro al inicio del estímulo relevante. No obstante, esta observación se aplica para paradigmas en los cuales ambos estímulos constituyen entidades separadas, como el auditivo-visuales, pero no cuando las características relevantes y distractoras pertenecen al mismo tipo de estímulo.

En paradigmas *oddball pasivos* se ha descrito en niños, un componente negativo tardío: el LDN (por sus siglas en inglés, *late difference negativity*) (Cheour, Korpilahti, Martynova y Lang, 2001), considerado como homólogo a la RON (Wetzel, Windmann, Berti y Schröger, 2006) o reflejo de un procesamiento superior del cambio auditivo (Ceponiene et al., 2004; Horváth et al., 2007). Dadas las características de RON, este componente puede ser considerado como la representación electrofisiológica de la tercera fase del modelo de atención involuntaria.

A diferencia de la MMN y la P3a, la RON se ha investigado considerablemente menos respecto a sus generadores neurales y los sistemas de neurotransmisión involucrados con ella. La investigación neuropsicológica muestra que los sujetos con alteraciones del lóbulo frontal tienden a presentar dificultades en la atención sostenida y, por ende, se distraen con mayor facilidad (Lezak, 2004; Luria, 1975, 1980). Lo anterior coincide con la distribución frontal de la RON. En cuanto a los neurotransmisores relacionados, se ha encontrado una modulación dopaminérgica sobre la RON. La ingestión aguda de etanol, por ejemplo, reduce significativamente la distracción en términos conductuales (Jääskeläinen, Varonen, Näätänen y Pekkonen, 1999), mientras que su utilización crónica produce el efecto contrario (Ahveninen, Escera, Polo, Grau y Jääskeläinen, 2000a; Ahveninen et al., 2000b). También se ha reportado que la administración de haloperidol, un antagonista dopaminérgico, tiene efectos moduladores sobre las amplitudes de la P3a y la RON (Kähkönen et al., 2002). La Figura 2 resume esquemáticamente el modelo de tres fases de la atención involuntaria y sus correlatos electrofisiológicos.

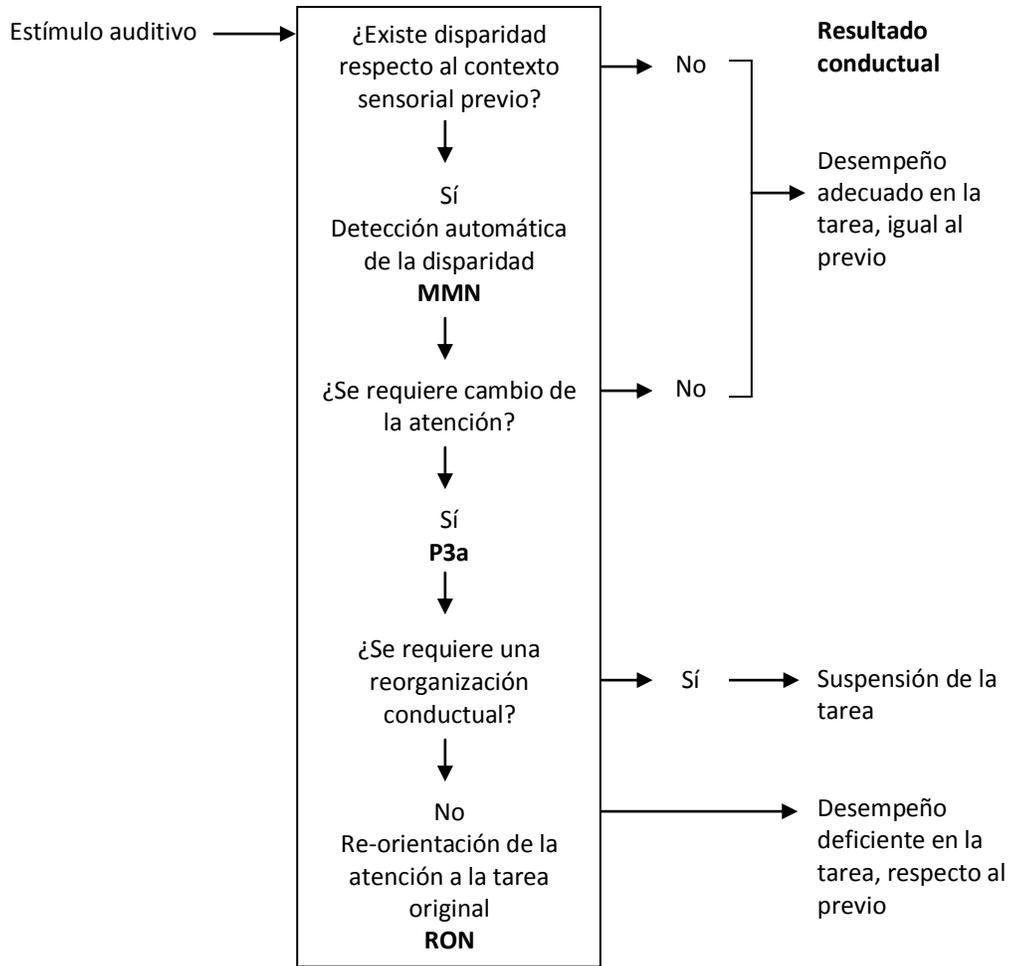


Figura 2. Modelo de tres fases de la atención involuntaria en modalidad auditiva y sus correlatos electrofisiológicos y conductuales (Solís-Vivanco et al., 2009).

Se sabe que la relación entre los componentes MMN, P3a y RON no es necesariamente constante. Si bien el aumento en la diferencia entre el estímulo distractor y el frecuente, y el aumento en el número de presentaciones del estímulo frecuente antes del distractor devienen en una mayor amplitud de los tres componentes (Bendixen, Roeber y Schröger, 2007; Berti, Roeber y Schröger, 2004), varios estudios han mostrado que existe cierto nivel de independencia entre ellos. Mientras que la MMN tiende a ser estable y a presentar una saturación en amplitud ante manipulaciones sobre el distractor o sobre el nivel de esfuerzo requerido sobre la tarea relevante, la P3a y la RON muestran cambios

de amplitud en función de dichas manipulaciones (Berti y Schröger, 2003; Winkler, Tervaniemi, Schröger, Wolff y Näätänen, 1998). Como se mencionó anteriormente, si se previene al sujeto sobre la aparición del estímulo distractor la P3a y la RON pueden ser suprimidas, no así la MMN (Sussman et al., 2003). De acuerdo con Schröger (1997), la explicación a esto es que es posible modular, mediante la demanda de la tarea primaria o relevante, el umbral de distracción respecto al cual la irrupción *bottom-up* de los estímulos distractores pueda o no producir el cambio en la atención.

1.3. La atención involuntaria a lo largo de la edad

La información proporcionada por el potencial de distracción en relación con el proceso de atención involuntaria permite la valoración de esta función con una resolución temporal en el orden de milisegundos, y por tanto, la identificación del momento a lo largo del desarrollo en el que aparecen los diferentes componentes del potencial (captura-orientación-reorientación).

En cuanto a la aparición de los componentes a lo largo del desarrollo, se sabe que la edad juega un factor decisivo. Se ha observado que la MMN y la P3a tienden a disminuir su amplitud con la edad (Batty y Taylor, 2002; Csépe, 1995; Lang et al., 1995). Ante paradigmas de distracción, los niños pueden mostrar amplitudes de P3a similares a las de los adultos (Wetzel et al., 2006), pero no en la RON, la cual tiende a aumentar con el inicio de la pubertad. En adultos mayores, la MMN tiende a ser menor en amplitud en comparación con sujetos jóvenes (Bertoli, Smurzynski y Probst, 2002; Cooper, Todd, McGill y Michie, 2006), al igual que la P3a, la cual tiende además a aumentar su latencia (Czigler, Pató, Poszet y László, 2006; Polich, 2007).

También se ha demostrado, en un paradigma auditivo-visual, una mayor distracción en sujetos mayores en comparación con jóvenes (Horváth et al., 2007). No obstante, la distracción aumentada no ha podido ser generalizada a toda la población adulta mayor (Horváth et al., 2007; Madden y Langley, 2003). En un estudio realizado por Horváth et al. (2007) en el que compararon estos componentes en niños, adultos jóvenes y adultos mayores, se encontraron similitudes en los tres grupos en la capacidad de detección automática del cambio (MMN) pero no en los procesos subsecuentes (P3a y RON). Los adultos mayores se caracterizaron por un cambio en la atención más lento en comparación con los otros dos grupos, aunque mantuvieron una capacidad de reorientación similar a la de los adultos jóvenes, siendo ambos grupos mejores en esta habilidad en comparación con los niños.

Lo anterior podría indicar que el proceso de atención involuntaria no sigue un curso unidireccional a lo largo del desarrollo: mientras que la detección automática de los cambios aparece tempranamente y se mantiene a lo largo del tiempo, el cambio en la atención mejora durante la juventud y vuelve a disminuir con el envejecimiento. La capacidad de reorientación aparece más tardíamente pero se mantiene con el paso del tiempo.

1.4. Alteraciones de la atención involuntaria en poblaciones clínicas

Además de los cambios normales asociados con la edad, la atención se ve afectada comúnmente por la presencia de padecimientos neurológicos y psiquiátricos. La participación de la atención en los diferentes procesos cognoscitivos implica que un déficit en su funcionamiento puede tener efectos importantes a nivel neuropsicológico, laboral y social, conllevando al deterioro del paciente en diferentes áreas (Estévez-González et al., 1997). De esta forma, la valoración clínica de la atención representa información valiosa para ampliar el

conocimiento acerca de la dimensión cognoscitiva de los padecimientos neurológicos, las alternativas de intervención neuropsicológica en caso de déficit y la evolución del deterioro en diferentes padecimientos.

La utilidad de la valoración de la atención involuntaria en investigación clínica ha quedado demostrada en diferentes poblaciones clínicas, aunque no son muchos los estudios realizados en este ámbito. En una investigación llevada a cabo en pacientes con traumatismo craneoencefálico (Polo, Newton, Rogers, Escera y Butler, 2002), en donde se evaluaron la MMN y la P3b, se encontró una amplitud disminuida en ambos componentes. Los autores concluyeron que existía una menor capacidad para detectar cambios en el entorno sensorial en este tipo de pacientes.

También se han encontrado alteraciones en la atención involuntaria en sujetos alcohólicos (Polo et al., 2003; Polo et al., 1999). Aun cuando la ejecución en pruebas neuropsicológicas de este tipo de pacientes puede ser normal, la queja subjetiva de falta de concentración que usualmente reportan quedó evidenciada por una mayor amplitud de la P3a y una ausencia de RON. Lo anterior se interpretó como una tendencia a una mayor distracción y una capacidad disminuida para reorientar la atención.

La distracción aumentada también se ha reportado electrofisiológicamente en niños con Trastorno por déficit de atención, quienes presentaron una amplitud disminuida en la P3a y en la LDN (análoga a la RON en adultos) (Gumenyuk et al., 2005).

Los estudios anteriores muestran que la investigación electrofisiológica de la atención involuntaria en poblaciones clínicas puede revelar alteraciones incluso en ausencia de concomitantes conductuales patológicas, proporcionando índices

sutiles de alteraciones subclínicas que pueden no manifestarse en las valoraciones neuropsicológicas o neurorradiológicas (Escera et al., 2002). Prácticamente la totalidad de las pruebas neuropsicológicas que exploran atención requieren de la participación activa del sujeto y, por tanto, valoran sólo el componente voluntario de esta función superior (para un compendio de estas, véase Lezak (2004)). De acuerdo con Escera et al. (2002), estas pruebas son adecuadas para mostrar una alteración en el control de estímulos relevantes, pero no permiten obtener un índice de daño (por defecto o por exceso) en la reorientación pasiva de la atención. Por otra parte, el reconocimiento temprano de un déficit en esta función puede contribuir al diseño de esquemas de rehabilitación neuropsicológica.

Adicionalmente, el estudio de la atención involuntaria permite completar el cuadro de alteraciones cognoscitivas de los padecimientos neurológicos y/o psiquiátricos, así como dar seguimiento a esta función durante el deterioro propio de los padecimientos neurodegenerativos, como es el caso de la enfermedad de Parkinson.

2. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno extrapiramidal del movimiento, degenerativo y progresivo, descrito por James Parkinson en 1817 con el nombre de “Parálisis agitante” (Parkinson, 1817). Es la enfermedad neurológica con movimientos anormales más común, la primera cuyas bases neuropatológicas, neuroanatómicas y neuroquímicas fueron descubiertas y la segunda más estudiada alrededor del mundo (el primer lugar lo ocupa la enfermedad de Alzheimer) (Mendez y Cummings, 2003).

2.1. Características clínicas

Si bien la EP puede presentar una amplia gama de signos y síntomas, el eje cardinal para su diagnóstico incluye rigidez, temblor de reposo, bradicinesia y trastornos en los reflejos posturales (Tabla 1). Varios trastornos neurodegenerativos tienen hallazgos clínicos similares a los de la EP y se denominan síndromes de Parkinson-plus (Atrofia multisistémica, Parálisis supranuclear progresiva, Degeneración cortico-basal-ganglionar, etc.), sin embargo, la EP se caracteriza diferencialmente, entre otros aspectos, por una respuesta efectiva al tratamiento con levodopa, un inicio temprano del temblor de reposo y uno tardío de demencia (Díaz y Chaná, 2003).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson (Calne, Snow y Lee, 1992).

-
1. EP clínicamente probable: combinación de dos de los síntomas cardinales (incluyendo alteración en reflejos posturales); en su defecto, cualquiera de los primeros tres en caso de asimetría.
EP clínicamente definitiva: combinación de tres de los síntomas cardinales; en su defecto, dos de los primeros tres mostrando asimetría.
Síntomas cardinales:
 - a. Temblor de reposo
 - b. Rigidez de tipo “rueda dentada”
 - c. Bradicinesia
 - d. Alteración de reflejos posturales (ej. propulsión o festinación)
 2. Síntomas que apoyan el diagnóstico:
 - a. Postura axial alterada, dificultad para girar en cama
 - b. Marcha lenta
 - c. Micrografía
 - d. Disonía en pies, incluyendo dedos
 - e. Facies tipo máscara
 - f. Habla disártrica, vacilante y monótona
 - g. Parpadeo disminuido y blefaroespasmos
 - h. Disfagia o babeo
 - i. Alteraciones de sueño
-

-
- j. Disfunción sexual y autonómica
 - k. Dermatitis seborreica
-

El *temblor de reposo* es el síntoma inicial en la mayoría de los casos (60-70%) (Hoehn y Yahr, 1967; Yanagisawa, 1988) y tanto este como la *rigidez* se observan en más del 90% de los pacientes; ambos inician, por lo regular, en las extremidades superiores de un solo lado del cuerpo, si bien el temblor puede llegar a afectar las cuatro extremidades e incluir labios, mandíbula y lengua. Esta asimetría inicial deriva en una mayor sintomatología en el lado inicialmente afectado, la cual se mantiene a lo largo de la enfermedad (Yanagisawa, 2006). El temblor propio de la EP es de 4-6 Hz, resulta de movimientos oscilatorios de músculos agonistas y antagonistas y desaparece durante movimientos voluntarios de la extremidades o al esforzarse en mantener una postura, así como en periodos de completa relajación, a diferencia de otros trastornos que cursan con temblor, como el caso de alteraciones cerebelosas, temblor esencial o temblor fisiológico, los cuales cursan con temblor durante la actividad (Yanagisawa, 2006). En las fases más avanzadas, el temblor suele disminuir considerablemente, poniendo en mayor evidencia el avance progresivo de la rigidez y la bradicinesia (Bartels y Leenders, 2009). El temblor y la rigidez se atribuyen a las alteraciones funcionales del estriado y desaparecen con la administración de agonistas o precursores dopaminérgicos, incluso en fases avanzadas de la enfermedad. Ambos síntomas pueden ser observados y exacerbados fácilmente si se pide al paciente llevar a cabo una tarea que le exija concentración, lo cual muestra la interacción y bases neurofisiológicas similares de las alteraciones motoras del trastorno (Giladi y Hausdorff, 2006; Micheli, 2003).

La *bradicinesia* se refiere a una lentificación generalizada con dificultad para llevar a cabo acciones propositivas o espontáneas de la vida diaria (Yanagisawa,

2006). La bradicinesia en la EP se presenta por alteraciones no sólo en el estriado, sino también en las cortezas frontal, parietal, occipital y en el sistema límbico (Yanagisawa, 1993), le otorga a la enfermedad la característica “facies tipo máscara” y contribuye con la micrografía. También se observan dificultades en la alternancia de movimientos y en tareas que impliquen cambios posturales o manejo del ritmo (Micheli, 2003). En investigación conductual la bradicinesia en la EP se observa típicamente como un aumento del tiempo de reacción y lentificación en el inicio de respuestas motoras.

Las alteraciones posturales, de la marcha y la ausencia del reflejo de control postural, que conllevan caídas frecuentes, aparecen en diferentes fases de la EP, aunque frecuentemente pueden observarse desde los estados iniciales (Yanagisawa, 2006). Típicamente los pacientes con EP muestran una postura desplazada hacia adelante (propulsión) y su marcha tiende a ser lenta aunque con periodos de carrera (festinación). Estas deficiencias también han sido atribuidas a las lesiones del estriado, núcleo pedúnculo-pontino y lóbulo frontal.

Otros síntomas frecuentes en la EP son el estreñimiento, disuria, seborrea, sudoración excesiva, hipofonía, disfunción eréctil e insomnio (Yanagisawa, 2006). La conducta se caracteriza por una falta de iniciativa para socializar e iniciar conversaciones, actitud pasiva y respuestas concretas y lentificadas.

Los pacientes con EP muestran frecuentemente depresión y ansiedad (Dauer y Przedborski, 2003). La depresión, que se observa en 30 a 40% de los pacientes, puede ser el síntoma de inicio de la enfermedad (Slaughter, Slaughter, Nichols, Holmes y Martens, 2001) y es más frecuente en pacientes con alteraciones cognitivas o demencia (Aarsland, Tandberg, Larsen y Cummings, 1996). Alrededor del 40% de los pacientes muestran trastornos de ansiedad, particularmente ansiedad generalizada, pánico, agorafobia y fobia social (Richard,

Schiffer y Kurlan, 1996). Los pacientes con EP también muestran cambios en la personalidad, incluyendo una posible disposición premórbida a la rigidez mental y control excesivo de las emociones (Mendez y Cummings, 2003).

2.2. Epidemiología

La EP es un trastorno esporádico que suele iniciar entre los 40 y los 70 años de edad con una media de inicio alrededor de los 60, se observa en todos los países, grupos étnicos y clases socioeconómicas (Micheli, 2003) y se considera que ha aumentado en las últimas décadas (Yanagisawa, 2006). La EP es poco usual antes de los 30 años de edad y es más común en hombres, con una proporción de 3:2 (Mendez y Cummings, 2003). La prevalencia de la EP varía de 107 a 187 por cada 100,000 habitantes (Mayeux, Marder y Cote, 1995), con una incidencia que aumenta en proporción a la edad (Bower, Maraganore, McDonnell y Rocca, 1999; Olanow y Tatton, 1999). La media de duración de la enfermedad es de 8 años (con un rango de 1 a 30 años) y la muerte se produce por neumonía por aspiración, infecciones de las vías urinarias o enfermedades no relacionadas con el trastorno, pero características de la senectud (Mendez y Cummings, 2003). Como se ha dicho, este trastorno es progresivo, y antes del descubrimiento de la levodopa como tratamiento para la EP, la tasa de mortalidad era del triple en comparación con sujetos sanos pareados por edad. No obstante, se sabe que estos pacientes continúan teniendo un riesgo de muerte 5 veces mayor que sus pares sanos, especialmente cuando cursan con síntomas motores severos, especialmente bradicinesia (Levy et al., 2002; Louis, Marder, Cote, Tang y Mayeux, 1997).

2.3. Evaluación de la severidad del trastorno

Mientras que el temblor y la rigidez aparecen desde etapas iniciales de la EP, las alteraciones en la postura y la incapacidad en las actividades de la vida diaria se presentan más tardíamente y contribuyen a identificar cada una de las etapas o fases de la enfermedad, como lo señala la Tabla 2 (Hoehn y Yahr, 1967).

Tabla 2. Fases de la EP en función de la sintomatología motora.

Fase 0	No hay signos de enfermedad.
Fase I	Sintomatología unilateral, sin o escasa incapacidad.
Fase II	Sintomatología bilateral, sin alteración del equilibrio.
Fase III	Incapacidad escasa o moderada, reflejos de posición alterados con inseguridad para girar el cuerpo y ante estímulos externos. Físicamente independiente.
Fase IV	Cuadro completo de incapacidad. El paciente todavía puede mantenerse en pie y caminar.
Fase V	El paciente permanece en silla de ruedas o en cama si no tiene ayuda.

2.4. Sustratos morfofuncionales

2.4.1. Etiopatogenia

El origen de la EP no está claro hasta el momento, principalmente dado que la gran mayoría de los casos son esporádicos, lo que le ha dado a la enfermedad el nombre de “EP idiopática” (Dauer y Przedborski, 2003). Junto con la edad, los mayores factores de riesgo descritos para la EP son la presencia de la enfermedad en la historia familiar y la residencia en ambientes rurales (Mendez y Cummings, 2003). Se ha descrito una prevalencia de EP en familiares de pacientes ya diagnosticados de tres a cinco veces mayor en comparación con la población general (Gasser, 1998; Uitti et al., 1997), aunque los estudios con gemelos no han encontrado aumento de concordancia entre pares de gemelos monocigóticos respecto a dicigóticos, sugiriendo que la heredabilidad no es un componente etiológico en la mayor parte de los casos de EP (Tanner et al., 1999; Wirdefeldt,

Gatz, Schalling y Pedersen, 2004). Una limitante potencial de estos estudios es la estimación de concordancia basándose sólo en datos clínicos. De hecho, se han encontrado, mediante TEP, alteraciones dopaminérgicas en gemelos clínicamente sanos, y basándose en el decremento metabólico de este neurotransmisor, la concordancia fue mayor para gemelos monocigóticos respecto a gemelos dicigóticos (Piccini, Burn, Ceravolo, Maraganore y Brooks, 1999).

Estudios recientes indican que entre el 5 y el 20% de los pacientes con EP provenientes de diferentes áreas geográficas muestran formas monogénicas de EP. En el caso de pacientes con EP heredada, se han observado varios defectos genéticos en más de 13 loci y hasta 9 genes asociados en los pacientes y sus familiares (Lesage y Brice, 2009; Nuytemans, Theuns, Cruts y Van Broeckhoven, 2010). Hasta el momento, el rol causal de la EP heredada ha sido confirmado con 5 genes: *SNCA (PARK1)*, que codifica para α -sinucleína, *Parkin (PARK2)*, que codifica para Parkin, *PINK1 (PARK6)*, que codifica para quinasa inducida por PTEN (*PINK1*), *DJ-1 (PARK7)*, que codifica para DJ-1 y *LRRK2 (PARK8)*, que codifica para quinasa 2 rica en leucina (*LRKK2*). La investigación de mutaciones extensas de estos 5 genes causantes ha arrojado aproximadamente 330 mutaciones patogénicas, confirmadas o posibles, en alrededor de 1900 familias (Nuytemans et al., 2010) y ha permitido comprender mejor los procesos neurodegenerativos propios de la EP (Tan y Skipper, 2007). Por ejemplo, los cuerpos de Lewy, principales marcadores fisiopatológicos de la enfermedad y descritos más adelante, están compuestos por acumulaciones de α -sinucleína no plegada. Dicha acumulación podría deberse a mutaciones en el gen *PARK1*, alterando la codificación de la propia α -sinucleína, o en el gen *PARK2*, que codifica para Parkin, una proteína responsable del retiro intracelular de proteínas innecesarias, entre las que se encuentra la α -sinucleína. Las acumulaciones proteínicas podrían ejercer su efecto tóxico por deformación directa de la célula, interferencia con otros procesos intracelulares o por un efecto de “secuestro” de otras proteínas

necesarias para la supervivencia de la célula. Otra posibilidad es que dichas acumulaciones sean resultado de una medida de protección por parte de la célula, con el fin de remover sustancias tóxicas (Cummings et al., 2001).

Sin embargo, ninguna de las mutaciones heredadas de forma dominante mencionadas ha explicado en su totalidad la sintomatología de la EP ni su curso progresivo. Por una parte, una gran cantidad de pacientes con EP no muestra ninguna de estas mutaciones, y por otra, los modelos animales de la EP basados en la alteración de estos genes no reproducen la degeneración dopaminérgica en la sustancia nigra *pars compacta* (SNpc) característica de la enfermedad (descrita más adelante) (Gao y Hong, 2011).

El descubrimiento de que el 1-metil-4-fenil1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) puede producir un síndrome parkinsoniano muy similar a la EP (Langston et al., 1999) y que existe una mayor probabilidad de desarrollar parkinsonismo en personas que están expuestas de manera crónica a pesticidas con estructuras similares a las del MPTP (Firestone et al., 2005), a fungicidas (Liu, Gao y Hong, 2003) o a metales como el manganeso (Mergler y Baldwin, 1997), entre otros, llevó a la hipótesis de que la EP tiene factores ambientales causales, gracias a un probable transporte anterógrado de neurotoxinas que producirían pérdida celular en el mesencéfalo, especialmente en la SNpc. También se ha encontrado que la residencia en ambientes rurales, consumo de agua de pozo, uso de pesticidas y ciertas ocupaciones aumentan el riesgo de desarrollar EP (Gorell, Johnson, Rybicki, Peterson y Richardson, 1998). Otras posibles causas propuestas han sido traumatismo craneoencefálico (Stern, 1991) e infecciones del SNC (Chen, O'Reilly, Schwarzschild y Ascherio, 2008). También se han propuesto factores protectores, entre los que se encuentran el consumo de nicotina y cafeína (Checkoway et al., 2002) y ejercicio físico vigoroso (Xu et al., 2010). Sin embargo, ninguno de los estudios mencionados ha encontrado relaciones causales estrictas

entre factores ambientales y el desarrollo de la enfermedad. Por otra parte, los modelos experimentales de la EP desarrollados con animales y exposición a neurotóxicos han fallado en mostrar cuerpos de Lewy resultantes (el marcador patológico de la EP por definición) (Gao y Hong, 2011).

Recientemente se ha propuesto una interacción entre factores genéticos y ambientales para explicar mejor la etiopatogenia de la EP (Ross y Smith, 2007). Se han observado, por ejemplo, efectos interactivos o acumulativos del consumo de nicotina con polimorfismos del gen SNCA que pueden modular el riesgo de EP (McCulloch et al., 2008). Algunos autores proponen que el punto decisivo en esta interacción es el estrés oxidativo. Este factor de muerte neuronal, traducido en la presencia de radicales libres, puede dañar proteínas (como la α -sinucleína), lípidos, DNA o RNA, provocando disfunción y eventual muerte celular. El estrés oxidativo es un factor clave en la neurodegeneración dopaminérgica provocada por inflamación o exposición a toxinas ambientales (como el MPTP) y recientemente se ha observado que todos los defectos genéticos asociados con la EP están relacionados con estrés oxidativo de forma directa o indirecta (Gao y Hong, 2011). No obstante, si bien se ha avanzado considerablemente en la investigación de los factores de riesgo tanto genéticos como ambientales para el desarrollo de la EP, la etiología de este trastorno permanece sin identificar.

2.4.2. Fisiopatología

Al hablar de la fisiopatología de la EP es obligado mencionar a los ganglios basales, un grupo de núcleos subcorticales conformados por el putamen, el globo pálido, el núcleo caudado, la sustancia nigra (SN) y el núcleo subtalámico. Los ganglios basales son considerados imprescindibles para la selección, iniciación, regulación y mantenimiento del movimiento, así como para la cognición y la emoción (DeLong, 2001). Estas estructuras forman parte de los llamados circuitos

corticoestriatales que las conectan con regiones corticales (asociativas, oculomotoras, límbicas y motoras) y el tálamo (Alexander, DeLong y Strick, 1986) (Figura 3). Se considera que la acción regulatoria de los ganglios basales se debe a su capacidad para facilitar, por medio de la sincronización de la actividad cortical, principalmente prefrontal, la selección de movimientos y cogniciones adaptativos (Brown y Marsden, 1998).

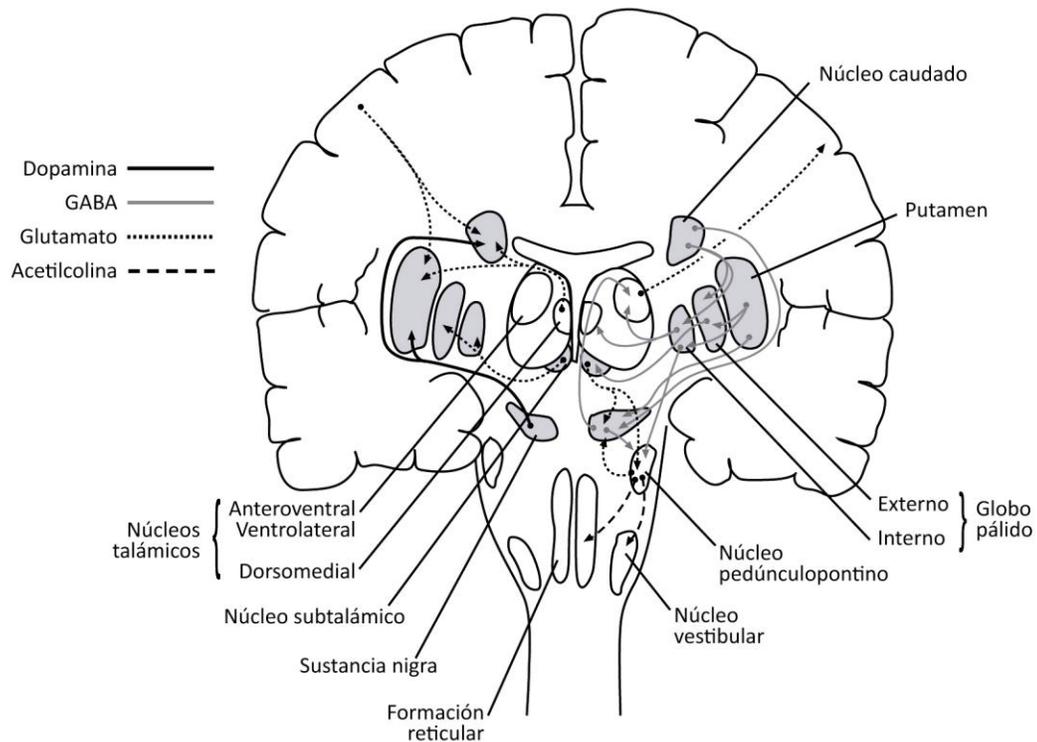


Figura 3. Representación esquemática en corte coronal de los ganglios basales (en gris). Se observan las conexiones excitatorias (glutamato) e inhibitorias (GABA) entre estas estructuras y la corteza, tálamo y regiones mesencefálicas y del tallo cerebral. La sustancia nigra *pars compacta* es el único núcleo de los ganglios basales que aporta aferencias dopaminérgicas al estriado (núcleo caudado y putamen). Adaptado de DeLong (2001).

Como se dijo antes, la EP es secundaria a la pérdida patológica de neuronas dopaminérgicas cuyos somas se encuentran principalmente en la sustancia nigra *pars compacta* (SNpc). Esta pérdida dopaminérgica, y la consecuente afectación sobre el estriado (núcleo caudado y putamen), son consideradas las alteraciones

responsables de la mayor parte de los síntomas propios del trastorno. Otros autores han propuesto que, previo a la degeneración dopaminérgica en esta región, la enfermedad incluye afectación de otras áreas, inicialmente los núcleos motores del nervio vago y el bulbo olfatorio, seguidos del locus coeruleus. Luego de la alteración de la SNpc, otras regiones se verán afectadas conforme el trastorno avanza (Braak y Braak, 2000; Braak, Rub, Gai y Del, 2003).

En la EP la SNpc aparece característicamente pálida a simple vista a causa de la pérdida neuronal, la cual se acompaña de gliosis de reemplazo. Los síntomas aparecen cuando se pierde entre el 60 y el 80% de las células dopaminérgicas de la SNpc (Figura 4) o la captación de dopa en putamen se ha reducido al menos en un 35% (Leenders et al., 1990). Lo anterior coincide con que la depleción dopaminérgica en la EP es mayor en el putamen dorsolateral, la zona de mayor aferencia proveniente de la SNpc (Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz, Jellinger y Seitelberger, 1973). El núcleo caudado también se ve afectado: si bien existe una pérdida normal de neuronas dopaminérgicas en regiones dorsomediales de esta región durante el envejecimiento, en la EP dicha pérdida se observa mayormente en regiones ventrolaterales y caudales (Fearnley y Lees, 1991).

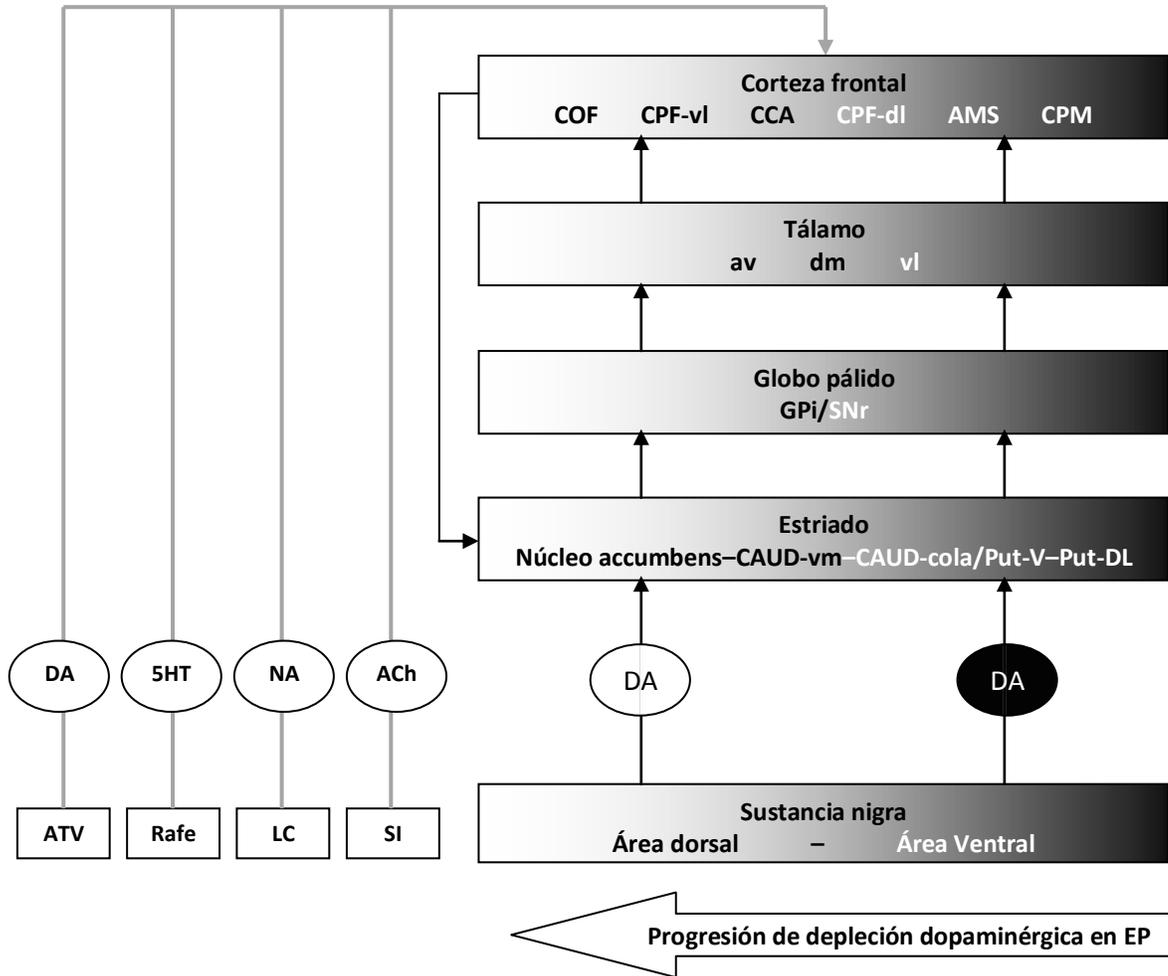


Figura 4. Esquema para mostrar la neuropatología química de la EP. La EP se caracteriza por una progresión espacio-temporal de degeneración de las células dopaminérgicas (DA) desde el área ventral hacia la dorsal del mesencéfalo, la cual también incluye al área tegmental ventral (ATV). El gradiente de negro a blanco representa la progresión espacio-temporal de la patología desde los circuitos fronto-estriatales dorsales hacia los ventrales durante el curso de la enfermedad. La capa ventral de la SNpc severamente degenerada envía proyecciones de DA principalmente hacia el estriado dorsal, el cual proyecta hacia porciones relativamente restringidas de las partes más dorsales y laterales de la corteza prefrontal (CPF). La capa dorsal de la SNpc relativamente intacta envía sus proyecciones DA principalmente hacia el estriado ventral, el cual proyecta fuertemente por la vía del globo pálido y el tálamo hacia la corteza orbitofrontal medial y lateral (~CPF ventrolateral y ventromedial). Abreviaturas: ATV, área tegmental ventral; DA, dopamina; Rafe, núcleos dorsal y medial del rafe; 5HT, serotonina; LC, locus coeruleus; NA, noradrenalina; SI, *sustancia innominata*; ACh, acetilcolina; CAUD-vm, núcleo caudado ventromedial; CAUD-

cola, cola del núcleo caudado; Put-V, putamen ventral; Put-DL, putamen dorsolateral; GPI, segmento interno del globo pálido; SNr, parte reticulada de la sustancia negra; av, núcleo anteroventral; dm, núcleo dorsomedial; vl, núcleo ventrolateral; COF, corteza orbitofrontal; CPF-vl, CPF ventrolateral; CCA, corteza anterior del cíngulo; CPF-dl, CPF dorsolateral; AMS, área motora suplementaria; CPM, corteza premotora. Tomado de Alexander, De Long y Strick (1986), citado en Cools (2006).

En las células pigmentadas restantes de la SNpc se presentan comúnmente inclusiones citoplasmáticas eosinófilas, llamadas cuerpos de Lewy, compuestas por numerosas proteínas, incluyendo a la α -sinucleína (Micheli, 2003). Ambas manifestaciones (pérdida neuronal nigroestriatal y cuerpos de Lewy) son necesarias para llevar a cabo el diagnóstico confirmatorio *post-mortem* de la EP. Al momento se desconoce si los cuerpos de Lewy son causa o síntoma de la patogénesis de la EP. Sin embargo, la primera opción parece ser el caso (Wakabayashi, Tanji y Mori, 2007).

Aun cuando la EP se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas a nivel nigroestriatal durante las fases iniciales, se sabe que existen otros sistemas de neurotransmisión comprometidos conforme la enfermedad avanza. Los cuerpos de Lewy suelen observarse también en neuronas noradrenérgicas (locus coeruleus), serotoninérgicas (rafé) y colinérgicas (núcleos de Meynert), así como en la corteza, especialmente en el giro cingulado, la corteza entorrinal, el bulbo olfatorio y regiones relacionadas con el sistema nervioso autónomo (Dauer y Przedborski, 2003).

Desde el punto de vista funcional, la disminución de la inervación dopaminérgica de la SNpc sobre el estriado (especialmente el putamen) en la EP produce disminución de la actividad inhibitoria (GABA) proveniente del estriado sobre la SN *pars reticulata* (SNpr) y sobre el globo pálido interno, e incremento de actividad inhibitoria sobre el globo pálido externo. Lo anterior produce una

disminución en el efecto inhibitorio del globo pálido externo sobre el núcleo subtalámico. En consecuencia, la actividad excitatoria (glutamato) excesiva de este núcleo sobre el globo pálido interno y la SNpr, junto con la inhibición ya disminuida de estas estructuras por las proyecciones del estriado, generan actividad inhibitoria excesiva sobre el núcleo ventrolateral del tálamo. Esto genera una disminución de la influencia excitatoria del tálamo sobre la corteza motora, lo que a su vez se asocia con la dificultad para el inicio del movimiento, así como con la mayoría de los síntomas motores de la enfermedad (Ropper y Brown, 2004; Tröster y Arnett, 2009).

2.4.4. Neuroimagen

Las imágenes obtenidas en pacientes con EP por resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TC) muestran conservación de las estructuras y normalidad durante las fases iniciales de la enfermedad, por lo que han resultado de utilidad como una herramienta de diagnóstico diferencial respecto a Parkinson-Plus o en casos en los que se sospecha que los síntomas parkinsonianos se deben a hidrocefalia, tumores, evento vasculares cerebrales o infecciones (Tröster y Arnett, 2009). La IRM de pacientes con EP suele mostrar leve adelgazamiento de áreas intermedias entre la SN y el núcleo rojo, a diferencia de la Atrofia multisistémica, en la que se observa atrofia cerebelosa y del tallo cerebral, o de la enfermedad de Huntington, que muestra atrofia del núcleo caudado y putamen. También se han llevado a cabo numerosos estudios de neuroimagen funcional (TEP o tomografía computarizada por emisión de fotón único) en diferentes parkinsonismos, aunque su utilidad clínica está por resolverse (Brooks, 2000).

2.5.5. Electroencefalograma y potenciales evocados

El electroencefalograma clínico (EEG) suele mostrar algunas anormalidades en la EP, aunque estas no son específicas. Sin embargo, el EEG también está recomendado para el diagnóstico diferencial, ya que otras enfermedades neurodegenerativas con alteraciones motoras, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, muestran patrones electroencefalográficos anormales más claros. Los potenciales evocados sensoriales (exógenos) suelen ser normales (Tröster y Arnett, 2009).

2.6. Tratamiento farmacológico

Las alteraciones del movimiento de la EP disminuyen de manera efectiva tras la administración de levodopa, el precursor de la dopamina. Para inhibir los efectos secundarios periféricos de esta sustancia, la levodopa generalmente es administrada en combinación con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (carbidopa), la cual no cruza la barrera hematoencefálica (Micheli, 2003). Otros agentes dopaminérgicos incluyen agonistas dopaminérgicos, amantadina, inhibidores de la catecol-*o*-metil transferasa (COMT) e inhibidores de la mono-amino-oxidasa (MAO). Entre los efectos secundarios de estos medicamentos se incluyen náusea, discinesias, hipotensión postural, taquicardia, psicosis, delirios, ansiedad, agitación, hipomanía y alucinaciones visuales. Si bien la levodopa es el medicamento con los mejores efectos terapéuticos, incluso ausencia de síntomas motores en pacientes en fases iniciales, también produce la mayor cantidad de efectos secundarios a mediano plazo, a veces irreversibles. Lo anterior genera que el tratamiento en fases iniciales se conforme de antagonistas dopaminérgicos (cuyos efectos terapéuticos son menores pero con efectos secundarios más leves) y que la administración de levodopa sea recomendada para fases intermedias o avanzadas de la enfermedad (Micheli, 2003). La levodopa suele producir mejoría también en algunas funciones cognitivas

típicamente deterioradas en estos pacientes (descritas más adelante), como planeación, solución de problemas, secuenciación y habilidades visoespaciales (Kulisevsky, 2000).

El tratamiento quirúrgico puede resultar efectivo para disminuir la sintomatología motora de la EP, con variaciones en cuanto a los efectos en el funcionamiento cognoscitivo (Walter y Vitek, 2004). La cirugía en la EP incluye palidotomía, talamotomía ventrolateral y estimulación subtalámica o palidal profundas, con un posible impacto negativo en las conexiones cortico-estriatales (Lombardi et al., 2000).

Actualmente se trabaja en la generación de tratamientos neuroprotectores para la EP mediante modelos animales, con resultados prometedores (Marek, 2005). Sin embargo, una terapia de este tipo que sea eficaz tiene como reto la identificación de sujetos vulnerables a la EP, ya sea por encontrarse en riesgo de desarrollar neurodegeneración dopaminérgica, o que muestren esta, pero en ausencia aún de sintomatología clínica.

2.7. Alteraciones cognoscitivas

2.7.1. Neuropsicología

Si bien los primeros estudios sobre la EP se centraban en los trastornos del movimiento, en las últimas décadas se ha descrito que los trastornos cognoscitivos forman parte de la sintomatología clínica de la EP (Ostrosky-Solís, 2000). Estas alteraciones incluyen una amplia variedad de funciones deterioradas, que pueden ir desde déficits cognoscitivos subclínicos hasta un cuadro de demencia bien tipificado con un patrón predominantemente subcortical (Dubois y Pillon, 1997; Vera-Cuesta, Vera-Acosta, Álvarez-González, Fernández-Maderos y Casabona-Fernández, 2006). Existe controversia sobre la prevalencia de

alteraciones cognoscitivas en la EP, con un intervalo muy amplio que puede ir desde 3 hasta 93% (Boller, Mizutani y Roessmann, 1980; Brown y Marsden, 1984; Lieberman, Dziatolowsky, Kupermich, Serby y Groodgold, 1979). En estudios más recientes se encuentra una prevalencia del 35-55% (Azuma, Cruz, Bayles y Montgomery, 2003; Girotti y Solveri, 2003; Vera-Cuesta et al., 2006). La demencia por EP muestra un curso lento e insidioso, se presenta en 10 a 60% de los pacientes y es particularmente común en aquellos mayores de 65 años, así como en aquellos en fases avanzadas del trastorno (Bosboom, Stoffers y Wolters, 2004; Mendez y Cummings, 2003).

Como se mencionó antes, las alteraciones en el sistema dopaminérgico nigroestriatal son la principal causa de la sintomatología clínica de la EP. Si bien se ha considerado tradicionalmente a la dopamina como el principal agente de los sistemas motores y el responsable del sistema neurobiológico de reforzamiento así como de los procesos de tipo adictivo (Wise, 1996), actualmente se le considera como un moderador integral de la conducta. Se ha demostrado que la dopamina interviene en la detección de estímulos novedosos o irregulares (Schultz, Dayan y Montague, 1997) y que su hiperactividad conduce a la alteración de procesos de la atención relacionados con estímulos externos (Cohen y Servan-Schreiber, 1993).

Específicamente, al sistema dopaminérgico estriatal se le ha atribuido una participación decisiva en el control de funciones relacionadas con áreas corticales frontales (Malapani, Pillon, Dubois y Agid, 1994). Lo anterior coincide con las funciones cognoscitivas deterioradas que más se reportan en la EP: *alteraciones visoespaciales relacionadas con la planeación motora, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y fluidez verbal* (Kulsievsky y Pascual-Sedano, 1983; Williams-Gray, Foltynie, Lewis y Barker, 2006).

Otras alteraciones cognoscitivas frecuentemente referidas en los pacientes con EP son la incapacidad para cambiar estrategias o esquemas previamente aprendidas, dificultad en la iniciación de tareas, falta de flexibilidad cognoscitiva, conductas estereotipadas y fallas en el cambio de la atención (*attentional shift*) (Pillon, Agid y Dubois, 1989a), como lo muestran las ejecuciones de estos pacientes en pruebas neuropsicológicas como las Matrices Progresivas de Raven (Pillon et al., 1989a), la Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) (Cronin-Golomb, 1999) y la prueba de Stroop (Dubois et al., 1994). Se sugiere que estas deficiencias son parte de un síndrome simple que refleja la degeneración de conexiones del estriado a la corteza frontal (Ostrosky-Solís, 2000). Estas alteraciones suelen aparecer desde las primeras fases de la enfermedad, siendo en ocasiones indistinguible la diferencia entre pacientes con EP inicial y pacientes con daño frontal, particularmente en corteza prefrontal (Bondi, Kaszniak, Bayles y Vance, 1993). Las alteraciones ejecutivas mencionadas permiten deducir dificultad para lograr flexibilidad a nivel cognoscitivo y motor en estos pacientes, lo cual les impide por tanto la adaptación y/o adopción de nuevas estrategias para la resolución de problemas. Esto deriva en conductas perseverativas, particularmente cuando se requiere que el paciente adapte su conducta rápidamente (Nieoullon, 2002). Cabe destacar que estas alteraciones ejecutivas se han encontrado en sujetos parkinsonianos por exposición a MPTP (Stern, Tetrad, Martin, Kutner y Langston, 1990). Adicionalmente, se ha observado una correlación positiva entre el desempeño en la WCST, la prueba de Stroop y el nivel de (18^F)-L-DOPA acumulado en el estriado de pacientes con EP (Remy, Jackson y Ribeiro, 2000). Igualmente, se ha encontrado una asociación entre la flexibilidad cognoscitiva, el funcionamiento ejecutivo y la disponibilidad del receptor D2 en estriado (Bäckman et al., 2000).

La incapacidad de cambio en la atención ha sido reportada como un factor predominante en la EP (Raskin, Borod y Tweedy, 1992; Richards, Cote y Stern,

1993) y se ha asociado con problemas en las funciones de auto-monitoreo (Girotti, Solveri y Carella, 1988) y auto-corrección (Bowen, 1976). Los pacientes con EP muestran de forma consistente dificultad para adaptarse a los estímulos novedosos, independientemente de la modalidad en la que éstos se presenten (Taylor y Saint-Cyr, 1992). Algunos autores (Harrington y Haaland, 1991) sugieren que los problemas de cambio en la atención de un esquema a otro pueden contribuir, además, a las dificultades para la programación cognoscitiva y motora en estos pacientes.

Otros estudios con modelos animales de EP confirman las alteraciones de la *atención* en esta enfermedad. Se ha demostrado que la percepción y la reactividad ante estímulos ambientales se encuentran reducidas (Baunez y Robbins, 1999) y que existe una capacidad limitada para ignorar estímulos no significativos (Nieoullon, 2002). Esto coincide con el hallazgo de que las lesiones experimentales en la vía nigroestriada en animales altera el RO (Dunnett y Iversen, 1982), la capacidad para cambiar la conducta en situaciones de elección (Baunez y Robbins, 1999) y la reactividad a estímulos ubicados en el espacio contralateral al sitio de lesión (Marshall y Gotthelf, 1979). Más aún, se ha propuesto que la actividad dopaminérgica (especialmente la que corresponde a los ganglios basales) participa en la detección de la novedad (Apicella, Legallet, Nieoullon y Trouche, 1991; Schultz et al., 1997). Los circuitos dopaminérgicos podrían estar involucrados en el aprendizaje relacionado con estímulos incondicionados, hasta que éstos se vuelven predecibles. La respuesta dopaminérgica también podría representar una señal de alerta a eventos inesperados, la cual promovería la interrupción de la conducta realizada hasta el momento, así como una reacción adaptativa consecuente (Schultz, 1994). De aquí que la depleción dopaminérgica resulte en la pérdida de la capacidad para re-adaptar la cognición y la conducta de acuerdo a las exigencias del medio, como en el caso de la EP. Schulz (1994) sugiere, finalmente, que las neuronas

dopaminérgicas actúan de manera “tónica” para modular la actividad de otras neuronas, especialmente aquellas relacionadas con los procesos de la atención en el lóbulo frontal. La supresión de su actividad podría corresponder con la supresión de la detección de la novedad y correlacionarse con la falta de flexibilidad y reactividad propias de la EP.

2.7.2. Potenciales relacionados con eventos

Las alteraciones en las funciones de auto-monitoreo, auto-corrección y adaptación a estímulos novedosos de la EP han sido confirmadas por estudios con PRE. En un estudio reciente (Stemmer, Segalowitz, Dywan, Panisset y Melmed, 2007) se reportó una atenuación del componente de negatividad relacionada con el error (ERN), el cual se genera cuando el sujeto cree haber realizado una respuesta errónea. Los autores interpretaron los resultados como un déficit para la detección y retroalimentación de los resultados de la conducta, asociados a la degeneración dopaminérgica propia de la enfermedad. En otra investigación (Mattox, Valle-Inclán y Hackley, 2006) se encontró una alteración del proceso de anticipación a la recompensa en este tipo de pacientes, reflejado por una disminución en amplitud de la negatividad previa al estímulo (SPN, por sus siglas en inglés, *stimulus previous negativity*).

Como ya fue señalado, existen estudios con PRE que muestran alteraciones en la atención involuntaria en diferentes trastornos neurológicos, lo que podría ser el caso de la EP. Las alteraciones de la atención en la EP aparecen desde las primeras fases de la enfermedad (Lees y Smith, 1983) y podrían representar, desde el punto de vista cognoscitivo, la base para el deterioro subsecuente de otras funciones que presentan estos pacientes (Brown y Marsden, 1990).

Dado que el cambio en la atención requiere la orientación cognoscitiva a estímulos potencialmente relevantes, es probable que la atención involuntaria se encuentre afectada en la EP desde el inicio del padecimiento. Esta posibilidad se ve reforzada por estudios previos con PRE en los que se ha documentado una amplitud disminuida de la *Novelty P3* (análoga a la P3a (Polich, 2007)), indicando un déficit en la detección de la novedad (Hirata et al., 2002; Tsuchiya, Yamaguchi y Kobayashi, 2000), así como una amplitud menor en la MMN de pacientes con EP con y sin demencia (Brønneck, Nordby, Larsen y Aarstrand, 2010; Pekkonen, Jousmäki, Reinikainen y Partanen, 1995), aunque estos resultados no han sido consistentes (Karayanidis, Andrews, Ward y Michie, 1995). No existen a la fecha estudios que evalúen la capacidad de atención involuntaria (MMN-P3a-RON) ni el efecto de la medicación dopaminérgica sobre estos componentes electrofisiológicos en la EP, aun cuando se ha documentado que el tratamiento farmacológico modula el funcionamiento cognoscitivo de estos pacientes (Cools, 2006) y que la dopamina interviene en la generación de estos componentes (Kähkönen et al., 2002; Takeshita y Ogura, 1994). Tampoco se ha reportado la relación del potencial de distracción con otros déficit de tipo ejecutivo (frontal) que se observan típicamente en la EP.

II. Justificación

Esta investigación adquiere relevancia por la necesidad de conocer con mayor claridad las características cognoscitivas de la EP. La atención involuntaria es un proceso poco estudiado en las alteraciones neurológicas y su valoración en las etapas iniciales de esta enfermedad podría aportar información relevante para comprender mejor los déficit funcionales presentes, aun cuando la sintomatología clínica no se encuentre plenamente desarrollada. Adicionalmente, el conocimiento de las características de la atención involuntaria en la EP puede aportar evidencia acerca del papel de la dopamina en la generación de los PRE involucrados. Una mejor caracterización de las alteraciones cognoscitivas de la EP será de utilidad además para el establecimiento de estrategias de intervención a nivel neuropsicológico y proveer de información al paciente. Finalmente, en el campo de las neurociencias médicas y de la conducta, el estudio del proceso de atención involuntaria por medio de los PRE, así como su asociación con otras funciones cognoscitivas, podría aportar evidencia electrofisiológica que apoye lo descrito hasta ahora en términos clínicos. En resumen, este trabajo aportará información relevante en los siguientes niveles: a) teórico, al complementar lo descrito hasta ahora acerca del perfil neuropsicológico en la EP, así como de la participación de la dopamina en la atención involuntaria, b) metodológico, por llevar a cabo una valoración electrofisiológica de la atención involuntaria en esta población, lo cual no ha sido descrito antes y c) práctica y social, por abordar un tema que puede ser de interés para clínicos involucrados con la intervención neuropsicológica en este tipo de pacientes.

III. Planteamiento del problema

Se sabe que el sistema dopaminérgico interviene en la detección de la novedad y la repuesta de orientación, así como en la flexibilidad, regulación y cambios conductuales derivados de las exigencias del medio. La dopamina también ha sido asociada con la generación del potencial de distracción conformado por los componentes MMN-P3a-ROn obtenidos en paradigmas de atención involuntaria. A su vez, la sintomatología de la EP resulta principalmente de la depleción dopaminérgica en la vía nigroestriada. Estos pacientes manifiestan típicamente un deterioro en la flexibilidad cognoscitiva, el cambio en la atención, la memoria de trabajo y la inhibición conductual. Dichos déficit podrían estar asociados con una incapacidad, desde el inicio de la enfermedad, para orientar la atención a estímulos no atendidos previamente y que podrían ser potencialmente relevantes. Hasta el momento no existen trabajos que evalúen la atención involuntaria, mediante PRE, en pacientes con EP inicial, ni que valoren el efecto del tratamiento de reemplazo dopaminérgico sobre esta función.

IV. Metodología

1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Los pacientes con EP, en etapas iniciales de la enfermedad, presentan un déficit en la atención involuntaria demostrable a través de los diferentes componentes del potencial de distracción en su modalidad auditiva?
- ¿Existen diferencias en la atención involuntaria entre pacientes con EP inicial con tratamiento de reemplazo dopaminérgico y pacientes sin tratamiento?
- ¿Existe relación entre el posible déficit de la atención involuntaria demostrado a través de PRE y las alteraciones descritas en el desempeño en pruebas que evalúan funciones ejecutivas (flexibilidad cognoscitiva, memoria de trabajo e inhibición conductual) en pacientes con EP inicial?

2. HIPÓTESIS

- Existirán diferencias en la amplitud de los componentes del potencial de distracción auditiva obtenidos en un paradigma de atención involuntaria, entre pacientes con EP inicial medicados, pacientes con EP inicial no medicados y sujetos control.
- Existirán diferencias en la latencia de los componentes del potencial de distracción auditiva obtenidos en un paradigma de atención involuntaria, entre pacientes con EP inicial medicados, pacientes con EP inicial no medicados y sujetos control.
- Los pacientes con EP inicial medicados y no medicados mostrarán un desempeño pobre en pruebas neuropsicológicas relacionadas con las funciones ejecutivas en comparación con los sujetos control.

- Los valores de amplitud y latencia de los componentes del potencial de distracción auditiva se asociarán con los puntajes de las pruebas neuropsicológicas relacionadas con las funciones ejecutivas en los tres grupos.

3. OBJETIVOS

- Analizar y comparar las características de los componentes del potencial de distracción auditivo entre un grupo con EP inicial medicado, un grupo con EP inicial no medicado y un grupo control.
- Analizar y comparar las puntuaciones obtenidas en pruebas neuropsicológicas relacionadas con las funciones ejecutivas (flexibilidad cognoscitiva, memoria de trabajo e inhibición conductual) entre un grupo con EP inicial medicado, un grupo con EP inicial no medicado y un grupo control.
- Relacionar los componentes del potencial de distracción con las puntuaciones obtenidas en pruebas neuropsicológicas relacionadas con las funciones ejecutivas en los tres grupos.

4. VARIABLES

Tabla 3. Descripción de variables consideradas para el estudio.

Identificación	Definición conceptual	Definición operacional	
Atención involuntaria	MMN	Representación del procesamiento preconscious del sonido a nivel cortical. Proceso de conmutación de la atención (Escera et al., 2002).	Amplitud (μV) y latencia (ms) de la máxima deflexión negativa entre los 100-250 ms post-estímulo de latencia obtenida de la onda diferencia (estímulos infrecuentes – estímulos frecuentes).
	P3a	Correlato electrofisiológico del reflejo de de orientación. Puente entre los procesos cerebrales relacionados con la detección preconscious y la refocalización consciente de la atención dirigida (Polich, 2007).	Amplitud (μV) y latencia (ms) del pico máximo positivo comprendido entre los 250-400 ms de la onda diferencia.
	RON	Reorientación o reenfoque de la atención a la tarea original (Escera et al., 2002).	Amplitud (μV) y latencia (ms) de la máxima deflexión negativa comprendida entre los 400-700 ms de la onda diferencia.
Flexibilidad cognoscitiva	Capacidad de cambio en el procesamiento conceptual de la información provocada por un estímulo externo o interno (Lezak, 2004).	Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST).	
Memoria de trabajo	Función mnésica de capacidad limitada que permite el mantenimiento, manipulación y evocación “en línea” de la información (Rains, 2004).	Prueba de letras y números. Prueba de retención de dígitos.	
Inhibición conductual	Capacidad de supresión de una respuesta automática o preestablecida por ensayo previo (Lezak, 2004).	Prueba de Stroop.	

5. PARTICIPANTES

Se estudiaron 42 pacientes con EP inicial, 25 medicados y 17 no medicados, todos procedentes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS). Además participaron 20 sujetos controles similares en edad, género y escolaridad. Todos los sujetos eran diestros. El muestreo fue de tipo no probabilístico e intencional.

Los pacientes fueron diagnosticados por un neurólogo especializado en movimientos anormales, se encontraban en fase I o II de la Escala Hoehn y Yahr (1967) de acuerdo a la aplicación de criterios específicos (Larsen, Dupont y Tandberg, 1994) y contaban con un estudio clínico de IRM reportado como normal. Las características demográficas y clínicas de los sujetos fueron obtenidas mediante una entrevista o, en el caso de los pacientes, de su expediente clínico. Los pacientes no medicados eran vírgenes a tratamiento de reemplazo dopaminérgico o lo habían suspendido al menos 3 meses antes del estudio. Los pacientes medicados fueron evaluados en momentos en que los síntomas motores fueran mínimos. Todos los sujetos brindaron su consentimiento informado para participar.

El estudio fue aprobado por el comité de bioética del INNNMVS con base en la declaración de Helsinki (WMA, 2009).

5.1. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

5.1.1. Grupos con enfermedad de Parkinson

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres de entre 45 y 60 años.
- Diagnóstico de EP idiopática en fases I o II, de acuerdo con la escala de Hoehn y Yahr (1967).
- Escolaridad mínima de 6 años.

- Tiempo de evolución de la enfermedad no mayor a 5 años.

Criterios de exclusión

- Presencia de cuadro demencial, establecido por criterios diagnósticos del DSM-IV (APA, 1994), y una puntuación menor a 21 en la Escala *Mini-Mental State Examination* (MMSE, (Folstein y Folstein, 1975; Reyes et al., 2004)).
- Presencia de depresión moderada o severa, establecida por una puntuación mayor a 16 en el Inventario de Depresión de Beck (IDB, (Beck, 1978; Jurado et al., 1998)).
- Haber sido intervenido neuroquirúrgicamente.
- Presencia de padecimiento neurológico o psiquiátrico adicional al diagnóstico de EP.
- Presencia de problema auditivo que no permitiera realizar el estudio.
- Abuso o dependencia a alcohol o drogas.

5.1.2. Grupo control

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres de entre 45 y 60 años.
- Escolaridad mínima de 6 años.

Criterios de exclusión

- Presencia de cuadro demencial, establecido por criterios diagnósticos del DSM-IV (APA, 1994), y una puntuación menor a 21 en la MMSE .
- Presencia de depresión moderada o severa, establecida por una puntuación mayor a 16 en el IDB.
- Presencia de padecimiento neurológico o psiquiátrico.
- Consumo de medicamentos que alteren el sistema nervioso en el momento del estudio.

- Haber sido intervenido neuroquirúrgicamente.
- Presencia de problema auditivo que no permitiera realizar el estudio.
- Abuso o dependencia a alcohol o drogas.

Criterios de eliminación para ambos grupos

- Abandono del estudio por parte del participante.
- Dificultades para obtener información por falta de cooperación del participante durante el estudio.
- Registro electroencefalográfico con presencia de artefactos que impidieran la obtención del PRE.
- Evaluación electrofisiológica o neuropsicológica incompleta.

6. TIPO DE ESTUDIO

Por objetivo: descriptivo.

Por lugar: experimental, de laboratorio.

Por tiempo: transversal.

7. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Preexperimental, estudio de caso con una sola medición.

8. INSTRUMENTOS

8.1. Paradigma experimental de atención involuntaria

La tarea experimental ha sido ampliamente utilizada en estudios electrofisiológicos de atención involuntaria (Hölig y Berti, 2010; Schröger et al., 2000; Schröger y Wolff, 1998b) y fue generada mediante el software STIM2 (Neuroscan Inc.). Los participantes realizaron la prueba sentados en un asiento cómodo, en un cuarto atenuado acústicamente. El paradigma consistió en la

presentación binaural de tonos puros estándar o frecuentes (90%, 1000 Hz) y tonos puros distractores o infrecuentes (10%, 900 y 1100 Hz) a través de audífonos de goma insertados en los oídos, con una intensidad de 80 dB SPL. Los tonos se presentaron de forma pseudoaleatoria, de tal forma que entre dos tonos distractores había siempre al menos un tono estándar. Todos los tonos se presentaron en dos duraciones con la misma probabilidad de aparición: 200 y 400 ms. El tiempo interestímulo fue de 2000 ms.

Para la ejecución de la tarea se solicitó a los sujetos que distinguieran entre tonos cortos (200 ms) y largos (400 ms) y respondieran tan rápido como pudieran en forma selectiva oprimiendo uno de dos botones en un panel de respuesta dependiendo de la duración del tono, independientemente de su frecuencia (Hz). En total se presentaron 8 bloques de 80 tonos cada uno (Figura 5).

Antes de la ejecución de la tarea todos los sujetos realizaron un entrenamiento con 30 tonos frecuentes. Para pasar a la fase experimental, los participantes debían responder correctamente al menos a 80% de los estímulos de la fase de entrenamiento. Los pacientes respondieron con la mano correspondiente al lado menos afectado por la EP. La mitad de los sujetos control respondieron con la mano izquierda y la otra mitad con la derecha.

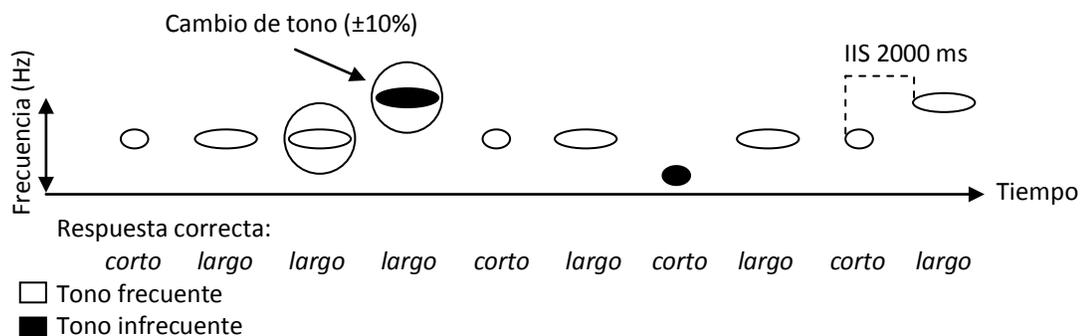


Figura 5. Esquema del paradigma experimental utilizado. IIS: Intervalo interestímulo.

8.2. Registro de EEG y obtención de PRE

Mientras los sujetos realizaban la tarea experimental se registró un electroencefalograma (EEG) continuo y digitalizado mediante el software SCAN 4.3.1 Acquire (Neuroscan Inc.), con un ancho de banda de 0.1 – 30 Hz, a una tasa de muestreo de 1000 Hz y por medio de un amplificador digital monopolar NuAmps (Neuroscan Inc.). Se colocaron 19 electrodos de estaño de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958) (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1 y O2) montados en una gorra elástica (ElectroCap Inc.). Se utilizaron como referencia los lóbulos de las orejas cortocircuitados. Los movimientos oculares fueron registrados por dos electrodos colocados en el canto externo y sub-orbital del ojo derecho, respectivamente. La actividad ocular fue reducida en el EEG mediante un algoritmo del software SCAN 4.3.1 Edit (Neuroscan Inc.). Las impedancias se mantuvieron por debajo de 5 K Ω durante el registro. Se excluyeron del análisis aquellos segmentos del EEG: a) que mostraran artefactos con $\pm 50 \mu\text{V}$ en cualquier electrodo, b) con respuestas erróneas y c) que contuvieran la presentación de tonos frecuentes seguidos de un tono infrecuente, ya que estos podrían verse contaminados por la respuesta neurofisiológica de atención involuntaria. Para la obtención de los PRE se aplicó un filtro fuera de línea con un ancho de banda de 1-30 Hz y se generaron épocas del EEG de 900 ms incluyendo 100 ms de intervalo preestímulo, las cuales fueron corregidas en inclinación (*linear detrend*) y respecto a línea base.

Los promedios se hicieron con el mismo número de épocas (aproximadamente 80) para los tonos frecuentes e infrecuentes por separado. Para obtener el potencial de distracción, se restó el gran promedio de los tonos frecuentes al gran promedio de los tonos infrecuentes para cada sujeto.

8.3. Análisis de datos electrofisiológicos

Todos los componentes se definieron y analizaron a partir del potencial de distracción. Se midieron amplitudes medias de voltaje en todos los electrodos promediando los valores de amplitud desde 10 ms previos hasta 10 ms posteriores al pico máximo de cada componente detectado en Fz en los intervalos que se mencionan a continuación para cada componente. Las latencias se obtuvieron respecto al inicio de los tonos solamente en el electrodo Fz de manera automática usando el software SCAN 4.3.1 Edit. Luego de una inspección visual de los grandes promedios grupales, la MMN fue definida como la onda negativa máxima en el intervalo de 100-250 ms respecto al inicio del tono. La P3a se identificó como la onda positiva máxima entre 250 y 400 ms y la RON se definió como la onda negativa máxima entre 400 y 700 ms.

Para cada tipo de tono (frecuente/infrecuente) se obtuvieron medias de tiempos de reacción (TR) en milisegundos (ms), así como porcentajes de error, para el total de ensayos y para cada uno de los 8 ensayos por separado. Los segmentos con respuestas que se presentaban antes de 200 ms o después de 1100 ms de la presentación del tono, así como segmentos con respuestas incorrectas, fueron excluidos del análisis.

8.4. Pruebas neuropsicológicas

Tanto el registro electrofisiológico como la evaluación neuropsicológica se llevaron a cabo por un psicólogo entrenado. El orden de la aplicación de las pruebas neuropsicológicas y el registro electrofisiológico fue aleatorizado entre los sujetos. La selección de la batería a utilizar estuvo en función de su sensibilidad para detectar alteraciones ejecutivas (Lezak, 2004) y contó con las siguientes pruebas:

- *Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST)* (Berg, 1948). Evalúa la capacidad para cambio de esquema, formación de conceptos y flexibilidad cognoscitiva (Ardila y Roselli, 2007). Se tomaron como variables las puntuaciones en: intentos aplicados, respuestas correctas, errores, errores no perseverativos, errores perseverativos, respuestas perseverativas, respuestas conceptuales y categorías completadas.

- *Prueba de sucesión de letras y números* (Wechsler, 1997). Es una prueba contenida en la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III) y permite la valoración de la memoria de trabajo. La WAIS-III cuenta con normas de estandarización para población mexicana y ha sido validada (Tulsky y Zhu, 1997). Para esta prueba se tomó como variable la puntuación total obtenida por número de aciertos.

- *Prueba de retención de dígitos* (Wechsler, 1997). Incluida en la prueba WAIS-III. Permite la valoración de la atención (sucesión de dígitos en orden directo) y la memoria de trabajo (sucesión de dígitos en orden inverso). Para esta prueba se tomaron como variables el número de dígitos recordados en orden directo y en orden inverso.

- *Prueba de colores y palabras de Stroop* (Stroop, 1935). Permite la valoración de la capacidad inhibitoria de las funciones ejecutivas y es sensible a la distractibilidad (Ardila y Roselli, 2007). Se incluyeron como variables el número de aciertos y errores en cada una de las variantes de la prueba: lectura de palabras, denominación de colores y tarea de interferencia.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevaron a cabo análisis descriptivos (media, desviación estándar y porcentajes) y de comparación de medias (t de student y ANOVAs de una vía) para las variables demográficas y clínicas continuas, así como para las latencias de los tres componentes electrofisiológicos. Para comparar variables categóricas se realizaron pruebas de χ^2 . Para el análisis de amplitud de cada componente (MMN, P3a y RON) se llevaron a cabo ANOVAs de medidas repetidas (A-MR) con los electrodos como factor intrasujeto (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4 y T4) y el grupo (EP medicados, EP no-medicados y control) como factor intersujeto.

Las variables conductuales del paradigma experimental (TR y porcentajes de error) se analizaron mediante A-MR. Los TR se analizaron con dos factores intrasujeto: tipo de tono (2 niveles: frecuente/infrecuente) y ensayo (8 niveles), y el grupo como factor intersujeto. Los análisis de porcentajes de error incluyeron el factor intrasujeto tipo de tono (2 niveles: frecuente/infrecuente) y el grupo como factor intersujeto.

Para conocer diferencias en los componentes relacionadas con otras variables clínicas, se llevaron a cabo A-MR con las mismas características arriba mencionadas, pero tomando como factores intergrupo la fase de la enfermedad (Hoehn y Yahr I o II), el lado de inicio de los síntomas (izquierdo o derecho) y el síntoma predominante (temblor o rigidez).

Cuando no fue posible rechazar el supuesto de esfericidad en los A-MR (W de Mauchly, $p > 0.05$) se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser. En aquellos análisis donde se encontrara significancia estadística de algún factor ($p < 0.05$), se llevaron a cabo análisis *post-hoc* mediante la prueba de Bonferroni.

Las diferencias en las puntuaciones neuropsicológicas entre los grupos se analizaron mediante ANOVA de una vía, con Tukey como prueba *posthoc*. Para conocer la relación entre variables electrofisiológicas y neuropsicológicas, se llevaron a cabo análisis de correlación con la prueba de Pearson para cada grupo por separado. Para ser consideradas relevantes, estas correlaciones debían presentarse entre cada puntuación neuropsicológica y al menos tres electrodos de regiones frontocentrales.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el software PASW 18.0, y el nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

V. Resultados

1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

La muestra estuvo conformada por 25 pacientes con EP medicados (EPm), 17 pacientes no medicados (EPn) y 20 sujetos control. En la Tabla 4 se resumen las características demográficas y clínicas de los 3 grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable demográfica entre grupos. La media de edad para toda la muestra fue de 54 años aproximadamente y la de escolaridad correspondió a estudios de preparatoria. En cuanto a las variables clínicas, el grupo EPm tuvo una media de 4.9 años de evolución de la enfermedad, el doble del grupo EPn (2.4 años). Alrededor del 65% de los sujetos de ambos grupos EP se encontraban en la primera fase de la enfermedad y en casi el 60% de ellos la sintomatología había comenzado del lado derecho del cuerpo. Los puntajes en el MMSE de los tres grupos mostraron un estado cognoscitivo global normal (>24), con una tendencia a ser mejor en el grupo control. Los dos grupos EP mostraron puntajes más altos de depresión en el IDB, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa y todos los sujetos entraban en las categorías de depresión ausente o leve.

Tabla 4. Medias, desviaciones estándar y porcentajes en variables demográficas y clínicas de cada grupo. La edad, escolaridad y evolución de la enfermedad de Parkinson están expresadas en años.

	EP medicados	EP no medicados	Controles	
	N=25	N=17	N=20	p
Hombres, N (%)	16 (62)	13 (77)	10 (50)	0.23*
Edad	55.1 (7.6)	56.9 (7.2)	51.7 (7.6)	0.1**
Escolaridad	11.9 (4.7)	11.4 (4.9)	13.8 (3.7)	0.1**
Evolución de la EP	4.9 (3.1)	2.4 (2.2)	-	0.004***
Fase I, N (%)	17 (65)	11 (66)	-	0.6*
Inicio derecho, N (%)	14 (54)	10 (59)	-	0.4*
Predominio temblor, N (%)	15 (58)	13 (77)	-	0.4*
MMSE	26.7 (2.5)	26.9 (1.6)	28.1 (1.7)	0.06**
IDB	9.5 (4.3)	7.6 (5.8)	6.5 (4.7)	0.1**

* χ^2 , **ANOVA de un factor, ***t de Student

El resumen de los medicamentos de reemplazo dopaminérgico consumidos por el grupo EPm en el momento del estudio se muestra en la Tabla 5. Todos los pacientes de este grupo tomaban al menos dos medicamentos dopaminérgicos.

Tabla 5. Medicamentos consumidos por el grupo EP medicados.

Medicamento	%
Agonistas dopaminérgicos	75
Levodopa-carbidopa	58
Inhibidores de la MAO	46
Anticolinérgicos	33
Levodopa-benceracida	8

2. PARADIGMA EXPERIMENTAL DE ATENCIÓN INVOLUNTARIA

2.1. Datos conductuales

El análisis de los TR mostró mayor latencia para los tonos infrecuentes ($F(1,59)=80.5$, $p<0.0001$) y una disminución progresiva de los TR para éstos (interacción tipo de tono x ensayo: $F(7,413)=5.3$, $p<0.001$) en los tres grupos (Figura 6). Los EPn mostraron mayor lentitud en ambos tipos de tonos en comparación con los EPm y el grupo control (Diferencias medias (DM)=111.8, $p=0.008$ y DM=108.1, $p=0.01$, respectivamente). Aunque los tonos infrecuentes produjeron mayor porcentaje de error ($F(1,60)=20.8$, $p<0.001$), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a los porcentajes de error en ninguno de los tonos.

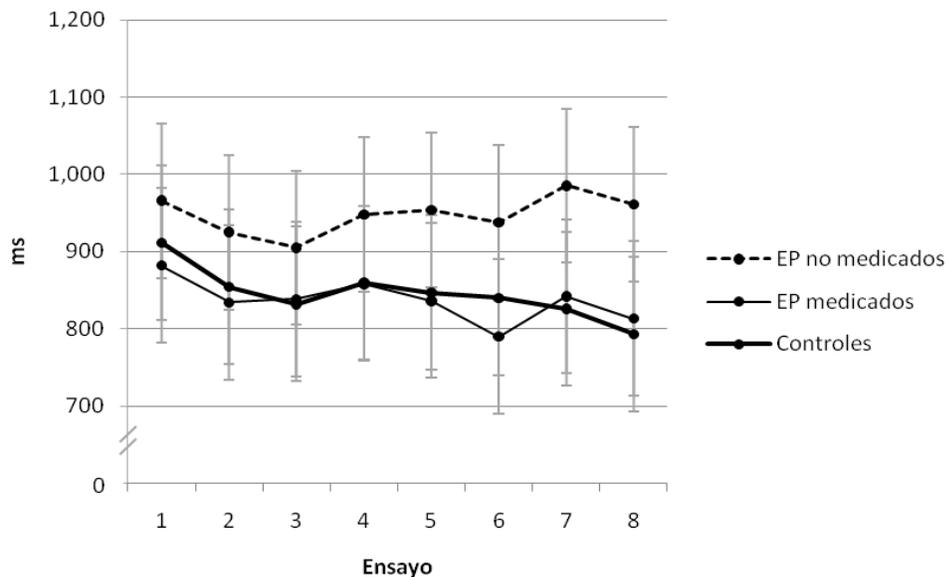


Figura 6. Medias y desviaciones estándar de tiempos de reacción en milisegundos para tonos infrecuentes en los tres grupos a lo largo de los ocho ensayos de la tarea experimental.

2.2. Potenciales relacionados con eventos

La Figura 7 muestra los grandes promedios de los PRE en Fz, Cz y Pz para tonos frecuentes e infrecuentes en los tres grupos. Los tonos estándar provocaron las ondas P1, N1, P2 y N2. Los tonos infrecuentes evocaron además la P3a y la RON. La Figura 8 muestra la distribución topográfica de cada uno de los componentes MMN, P3a y RON y la Figura 9 muestra los grandes promedios del potencial de distracción en los tres grupos, en donde se observan asimismo MMN, P3a y RON. La Tabla 6 muestra los valores de amplitudes medias y latencias de cada componente en electrodos frontocentrales. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en las latencias de ninguno de los tres componentes (MMN, P3a y RON).

La MMN se presentó en regiones frontocentrales medias ($F(5,296)=22.9, p<0.001$) en todos los grupos y sin diferencias significativas en amplitudes medias entre grupos.

La P3a se presentó en regiones frontocentrales medias ($F(4,280)=34.2, p<0.001$) en todos los grupos, con amplitudes mayores en el grupo control ($F(2,59)=4.8, p=0.01$), específicamente respecto al grupo EPm ($DM=-1.03, p=0.003$).

La RON mostró una interacción electrodo x grupo ($F(10,323)=2.1, p=0.02$), con amplitudes significativamente más bajas en el grupo EPn ($F(2,59)=4.8, p=0.01$) respecto al grupo control y al grupo EPm ($DM=1.19, p=0.01, DM=1.27, p=0.005$, respectivamente).

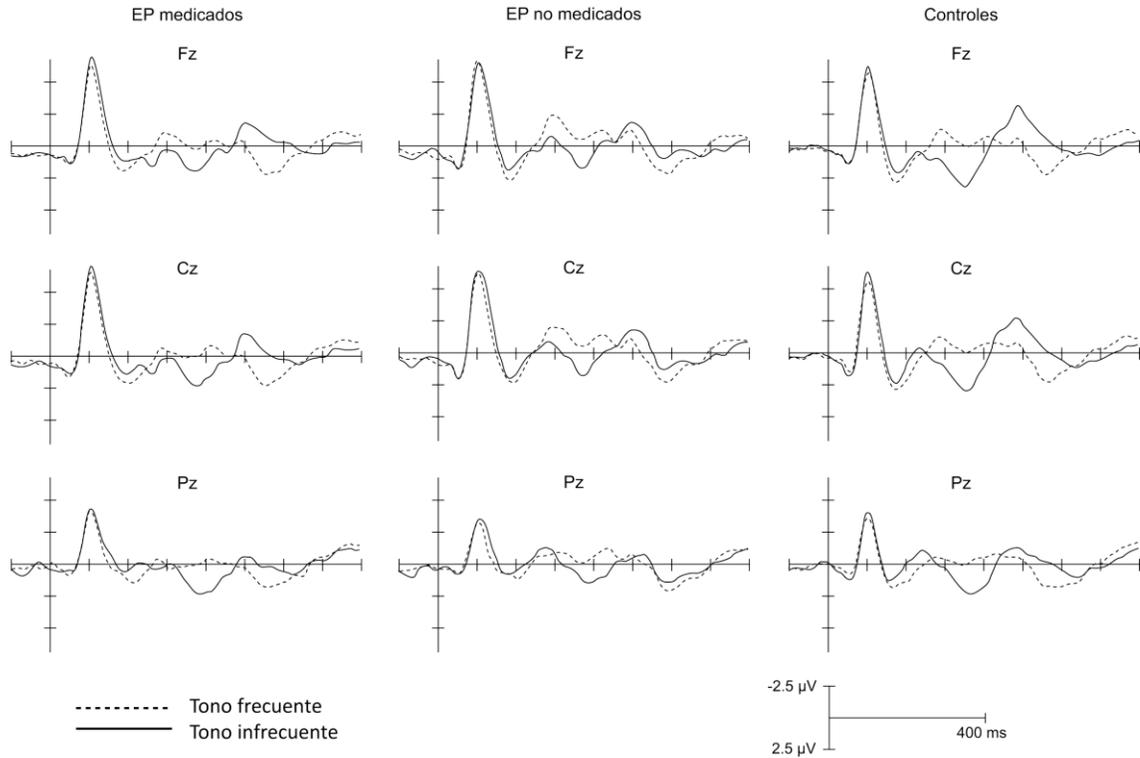


Figura 7. Grandes promedios de los PRE para tonos frecuentes (línea punteada) e infrecuentes (línea sólida) en electrodos Fz, Cz y Pz en los grupos de EP medicados, EP no medicados y control.

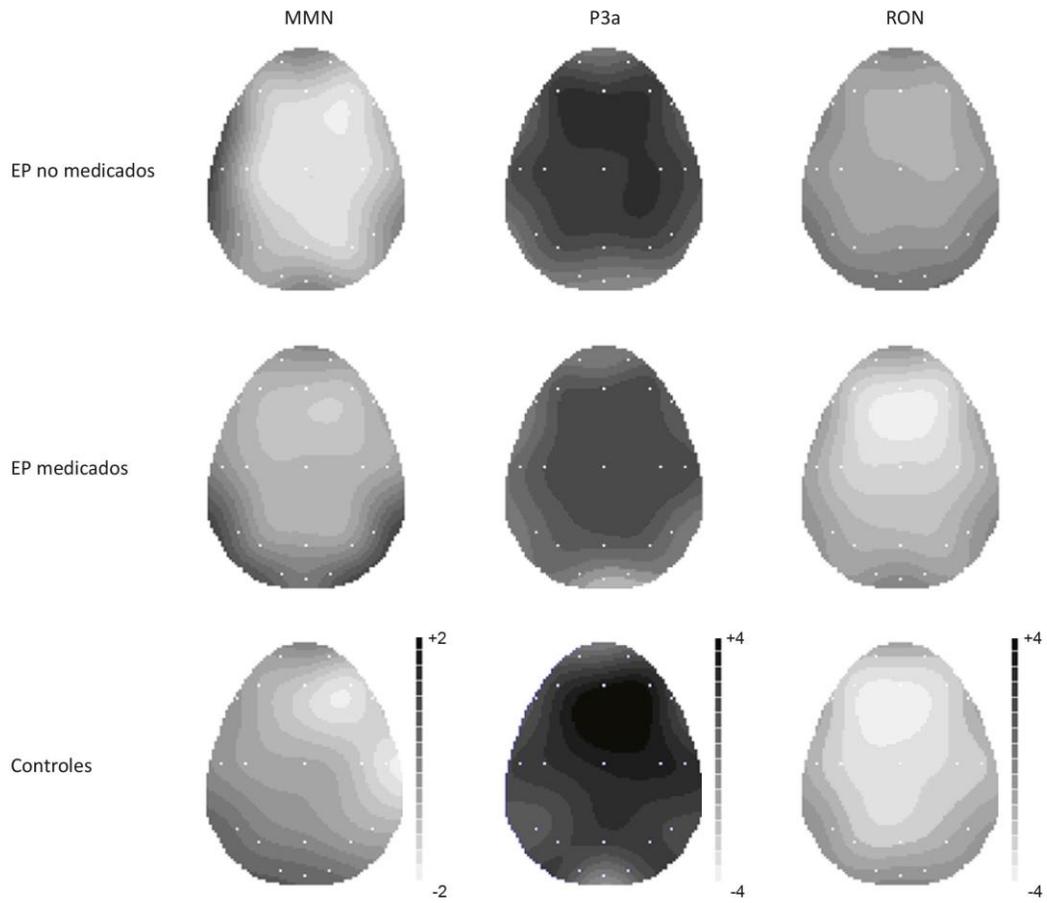


Figura 8. Mapas topográficos en términos de amplitud de MMN, P3a y RON en cada grupo, donde se observa la distribución frontocentral de los tres componentes. Nótese las diferencias en la P3a entre el grupo EP medicado y el grupo control, así como en la RON entre el grupo EP no medicado y los otros dos grupos.

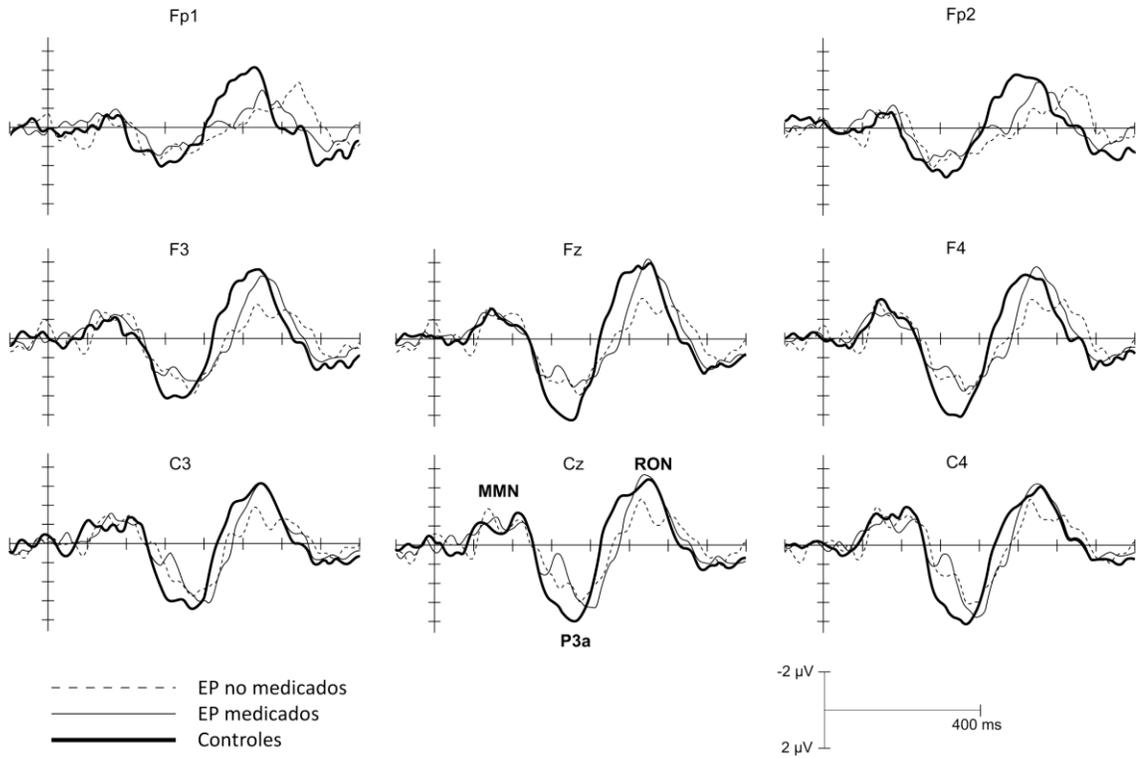


Figura 9. Grandes promedios del potencial de distracción en electrodos frontales y centrales en los grupos EP medicados (línea sólida mediana), EP no medicados (línea punteada) y control (línea sólida gruesa).

Tabla 6. Medias y desviaciones estándar de amplitud en los electrodos Fz y Cz y la latencia en Fz para MMN, P3a y RON por grupo.

			EP medicados	EP no medicados	Controles
MMN	Amplitud (μV)	Fz	-2.18 (1.29)	-2.18 (1.47)	-2.46 (1.19)
		Cz	-2.20 (1.62)	-2.34 (1.52)	2.49 (1.89)
	Latencia (ms)		172.0 (38.9)	175.0 (41.3)	173.4 (42.6)
P3a	Amplitud (μV)	Fz	3.13 (1.58)	3.49 (1.62)	4.49 (1.88)
		Cz	3.48 (2.19)	3.49 (1.84)	4.41 (2.03)
	Latencia (ms)		357.3 (35.9)	356.0 (39.1)	348.9 (33.8)
RON	Amplitud (μV)	Fz	-4.53 (2.07)	-2.60 (1.89)	-4.22 (2.18)
		Cz	-4.17 (2.02)	-2.76 (2.01)	-3.60 (1.77)
	Latencia (ms)		554.8 (29.7)	546.5 (48.3)	535.8 (39.8)

Al separar a los pacientes por fase de la enfermedad, lado de inicio de esta y el síntoma predominante, los análisis de ANOVA de medidas repetidas también mostraron diferencias estadísticamente significativas en la P3a. Específicamente, se observaron amplitudes menores en aquellos pacientes que iniciaron su sintomatología del lado izquierdo ($F(2,59)=4.0$, $p=0.023$, $DM=1.05$, $p=0.025$), los que se encontraban en fase II ($F(2,59)=5.3$, $p=0.007$, $DM=1.3$, $p=0.006$) y cuyo síntoma predominante fue la rigidez ($F(2,59)=5.7$, $p=0.005$, $DM=1.4$, $p=0.005$), en comparación con el grupo control (Figura 10). No se observaron diferencias significativas en MMN ni RON al hacer estos análisis. Se encontró una correlación inversa entre los años de evolución de la enfermedad y la amplitud de la P3a ($\rho=-0.41$, $p=0.006$, Figura 11). La amplitud de P3a no se correlacionó con ninguna otra variable demográfica o clínica.

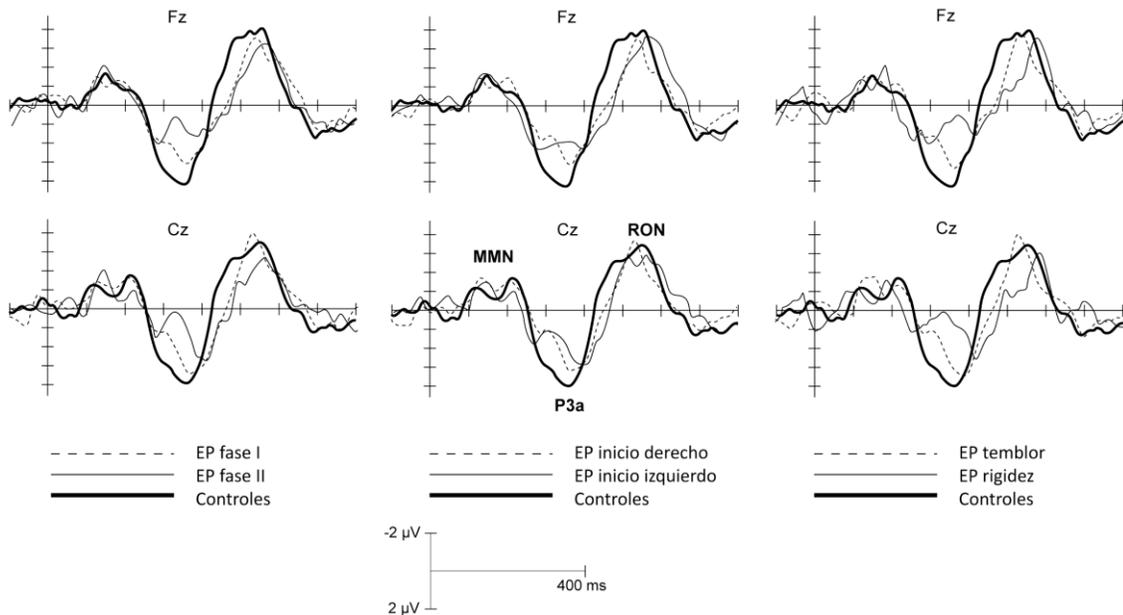


Figura 10. Grandes promedios del potencial de distracción en electrodos Fz y Cz clasificando a la muestra por fase de la enfermedad (I o II), lado de inicio de los síntomas (derecho/izquierdo) y síntoma motor predominante (temblor/rigidez), en comparación con el grupo control.

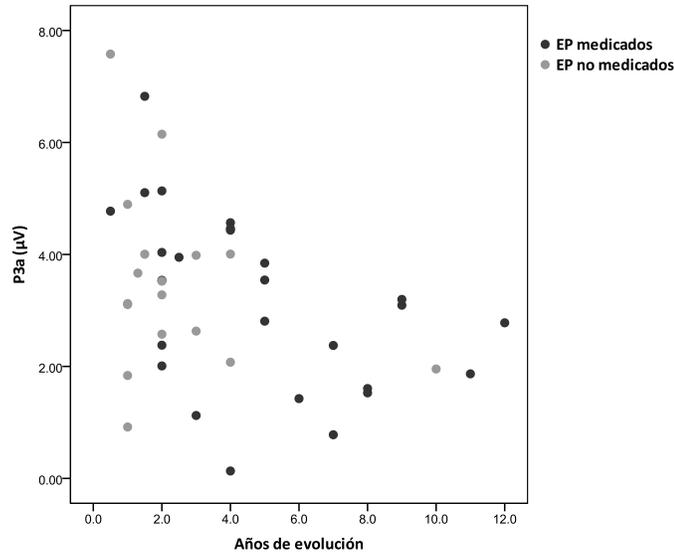


Figura 11. Gráfica de dispersión de puntos con la amplitud de P3a (electrodo Fz) en función de los años de evolución de la EP en ambos grupos de pacientes.

3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La Tabla 7 resume las medias y desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas de las pruebas neuropsicológicas. El grupo control mostró ejecuciones significativamente mejores en comparación con los grupos EP en la mayoría de las pruebas. Ninguna puntuación neuropsicológica correlacionó significativamente con características clínicas de los grupos EP.

Tabla 7. Medias y desviaciones estándar en puntuaciones neuropsicológicas entre los tres grupos.

	EP medicados	EP no medicados	Controles	<i>p</i> *
WCST				
Intentos aplicados	125.7 (8.6)	119 (16.6)	116 (19.4)	0.11
Respuestas correctas	67.1 (13.2)	59 (14.7)	73.7 (11.7)	0.004
Respuestas perseverativas	33.6 (15.0)	51.1 (33.3)	26.6 (21.1)	0.005
Errores totales	58.6 (16.4)	59.9 (26.9)	43.1 (19.7)	0.013
Errores perseverativos	30.2 (12.0)	41.1 (24.7)	22.7 (15.7)	0.005
Errores no perseverativos	25.7 (10.8)	16.3 (10.0)	18.3 (13.7)	0.023
Respuestas conceptuales	48.3 (16.76)	40.3 (20.9)	60.3 (13.9)	0.001
No. categorías completas	2.6 (1.8)	2.8 (2.1)	4.2 (1.7)	0.01
Retención de dígitos				
Orden directo	7.2 (1.8)	6.5 (1.7)	7.4 (1.9)	0.33
Orden inverso	4.3 (1.5)	3.8 (1.5)	5.1 (1.6)	0.036
Letras y números	5.8 (3.1)	5.2 (2.1)	8.6 (2.4)	<0.0001
Stroop				
Palabras aciertos	91.3 (24.6)	82.5 (15.8)	98.8 (11.7)	0.025
Palabras errores	0.2 (0.6)	0.6 (1.1)	0.1 (0.2)	0.09
Colores aciertos	59.7 (10.8)	50.9 (12.0)	63.9 (15.7)	0.01
Colores errores	2.1 (1.8)	3.1 (3.4)	3.2 (11.5)	0.86
Interferencia aciertos	30.1 (8.2)	22.8 (12.1)	37.1 (8.5)	<0.0001
Interferencia errores	5.0 (8.2)	9.5 (13.1)	1.2 (1.7)	0.01

*ANOVA de un factor. WCST= Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin.

3.1. Flexibilidad cognoscitiva

La Figura 12 muestra las diferencias intergrupales significativas (prueba de Tukey) en cada uno de los puntajes del WCST entre los tres grupos. En esta prueba el grupo EPn mostró puntuaciones más bajas respecto al grupo control; específicamente, logró menor número de respuestas correctas y tuvo más

respuestas y errores perseverativos. Tanto los grupos EPm como EPn mostraron mayor número de errores y menor número de respuestas conceptuales, así como de categorías completas.

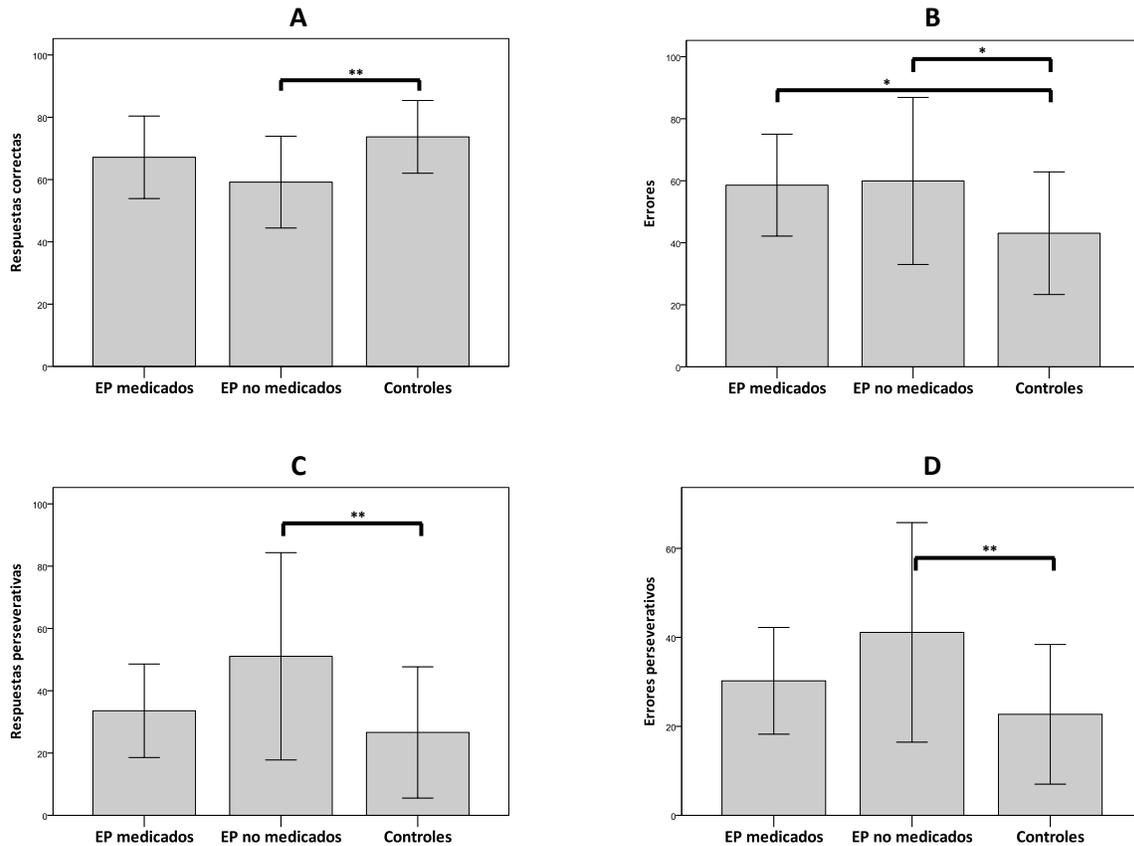


Figura 12. Diferencias de medias significativas entre en los tres grupos en los puntajes de flexibilidad cognoscitiva (WCST). A) Respuestas correctas; B) Errores; C) Respuestas perseverativas; D) Errores perseverativos. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Las barras de error corresponden a la desviación estándar.

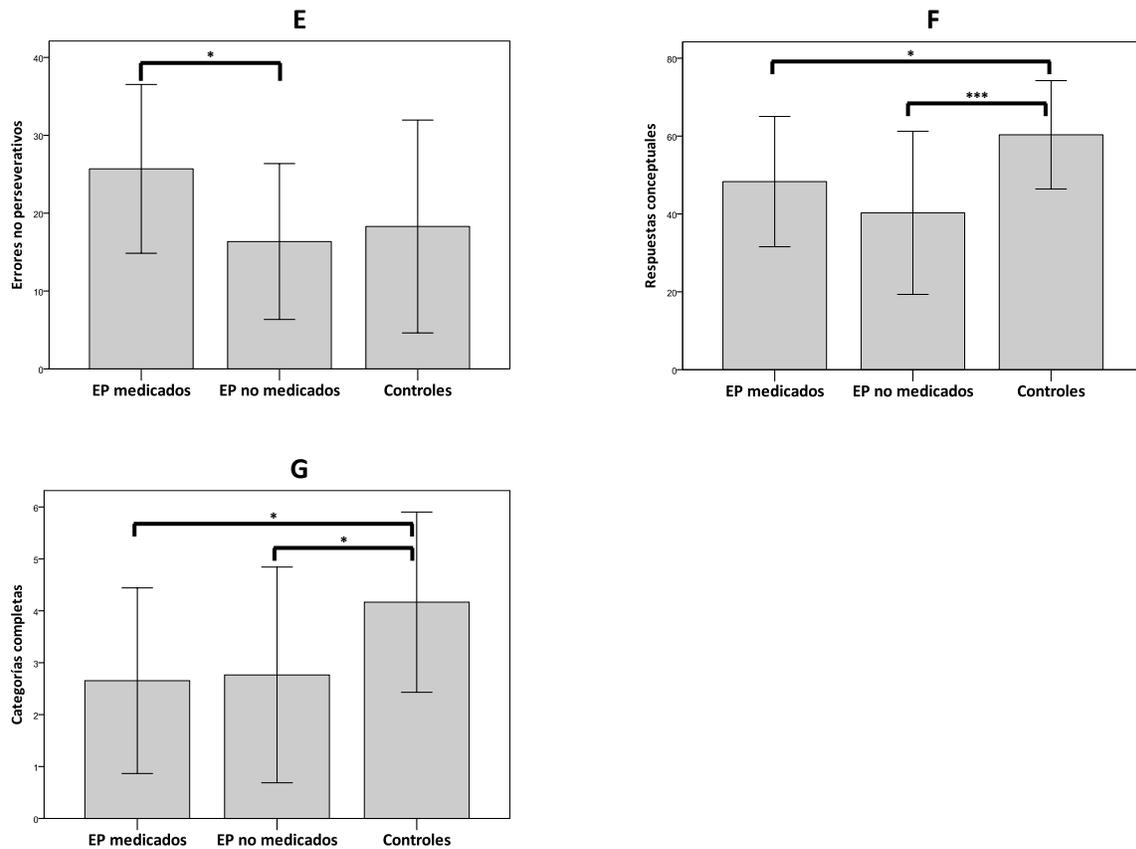


Figura 12. *Continuación.* E) Errores no perseverativos; F) Respuestas conceptuales; G) Categorías completas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Las barras de error corresponden a la desviación estándar.

3.2. Memoria de trabajo

Los pacientes con EPn mostraron ejecuciones significativamente más bajas en ambas tareas de memoria de trabajo, en comparación con el grupo control. En la tarea de letras y números ambos grupos de pacientes mostraron ejecuciones más bajas respecto al grupo control (Figura 13).

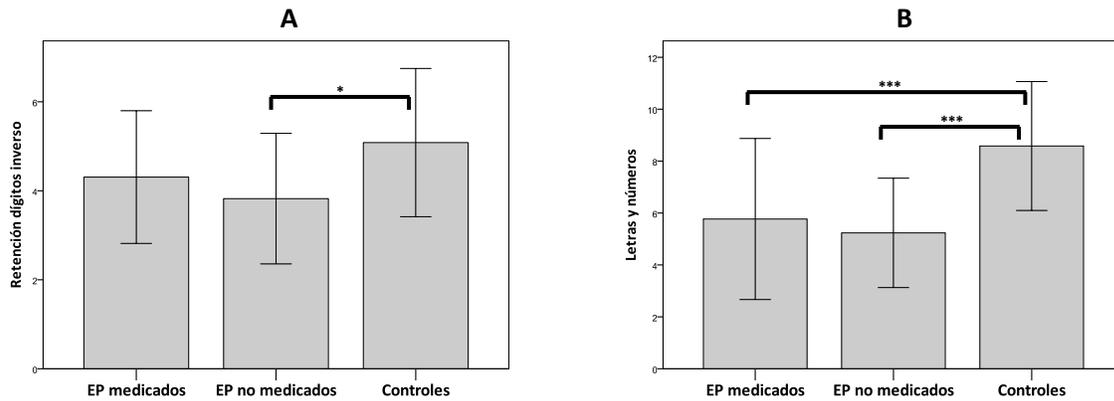


Figura 13. Diferencias de medias significativas entre grupos en los puntajes de memoria de trabajo. A) Retención de dígitos en orden inverso; B) Letras y números. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Las barras de error corresponden a la desviación estándar.

3.3. Inhibición conductual

La Figura 14 muestra las ejecuciones en la tarea Stroop en sus tres variantes. El grupo EPn obtuvo significativamente menor cantidad de aciertos en Stroop-palabras y Stroop-colores. En el caso de Stroop-interferencia, todos los grupos se diferenciaron significativamente entre sí, mostrando el grupo control las puntuaciones más altas y el grupo EPn las más bajas.

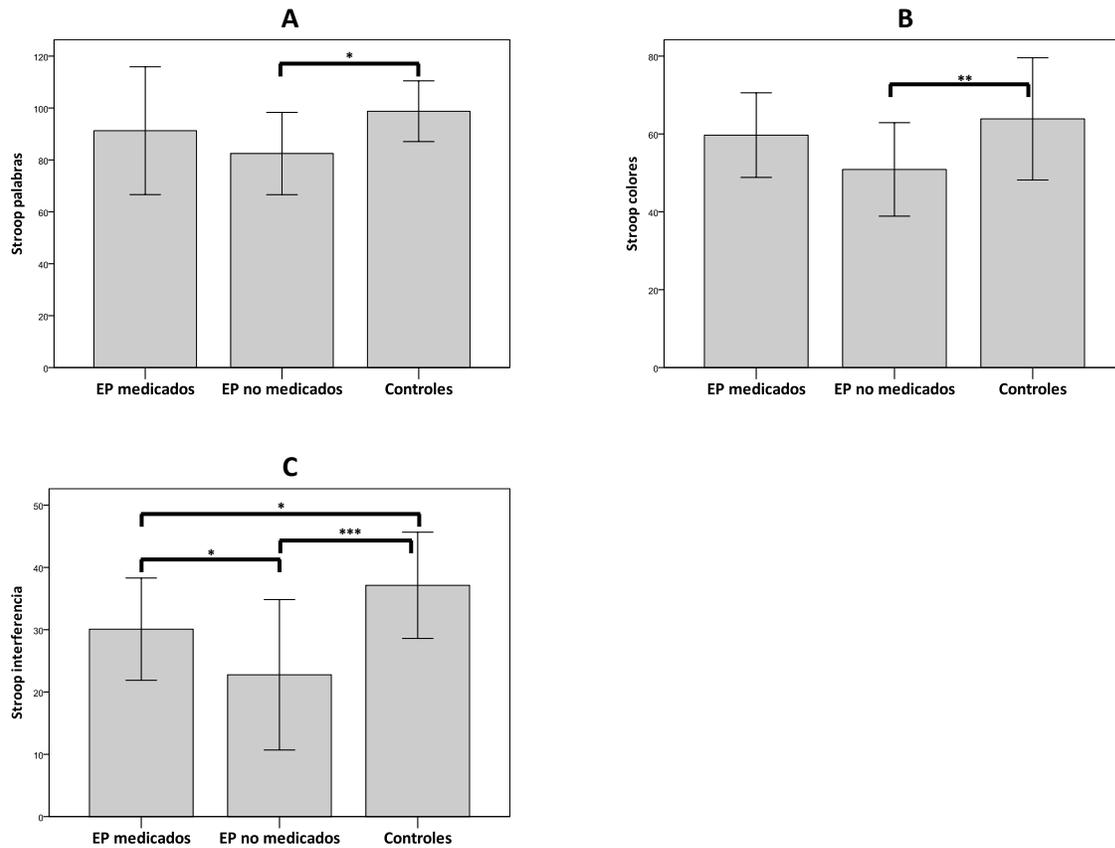


Figura 14. Diferencias de medias significativas entre grupos en los puntajes de inhibición conductual (Stroop). A) Palabras, B) Colores, C) Interferencia. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Las barras de error corresponden a la desviación estándar.

Al llevar a cabo ANOVAs de un factor dividiendo a los pacientes con EP por síntoma predominante, se observó que los pacientes predominantemente rígidos mostraron, en el WCST, más errores totales (MD=22, $p=0.01$), más errores perseverativos (MD=16.6, $p=0.02$) y menor cantidad de categorías completas (MD=-2.3, $p=0.002$). Estos pacientes también mostraron más errores de interferencia (MD=8.7, $p=0.02$) y menos aciertos en el Stroop-interferencia (MD=12.4, $p=0.003$).

4. ASOCIACIÓN ENTRE COMPONENTES DEL POTENCIAL DE DISTRACCIÓN Y VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS

El análisis del coeficiente de correlación de Pearson mostró en el grupo control una correlación inversa entre la amplitud de MMN y P3a en todos los electrodos frontales y centrales. En los tres grupos la amplitud de P3a se asoció de manera negativa con la amplitud de RON. Las latencias de los tres componentes no se asociaron de manera significativa entre sí en ninguno de los tres grupos.

La Tabla 8 resume las correlaciones encontradas entre amplitudes y latencias de los componentes electrofisiológicos y las puntuaciones neuropsicológicas. En esta tabla, sólo aparecen correlaciones significativas ($p < 0.05$) en al menos tres electrodos adyacentes y/o en el mismo hemisferio. El valor de las correlaciones para MMN y RON debe ser interpretado en orden inverso, dado que los valores de estos componentes son negativos. Así, una correlación negativa entre RON y aciertos del Stroop, por ejemplo, indicaría que a mayor amplitud de RON más aciertos.

La amplitud de MMN no se asoció con ninguna puntuación neuropsicológica en ninguno de los grupos. La latencia de MMN se asoció, en el grupo EPm, de manera negativa con el total de aciertos en el Stroop-palabras y Stroop-colores. En el grupo control la latencia de MMN se asoció de manera negativa con las puntuaciones de las tareas que valoran memoria de trabajo.

La amplitud de P3a en los electrodos centrales (C3, Cz y C4) correlacionó de manera positiva con el número de categorías completadas en el WCST en el grupo EPm, y de manera inversa, en electrodos frontales (F7, F3, FZ y F4), con el número de respuestas conceptuales en el grupo EPn. En este grupo, la amplitud de P3a en los electrodos frontales (Fp1, Fp2, F3 y F7) también se asoció de manera negativa con el número de aciertos en el Stroop-interferencia. La

amplitud de P3a se asoció, en el grupo EPm, en electrodos frontales derechos (Fp2, F4 y F8) de manera positiva con el total de errores en Stroop-interferencia. En el grupo control, la amplitud de esta onda en electrodos frontocentrales derechos (F4, C4, F8 y T4) se asoció de forma negativa con el número de errores en Stroop-colores. En el grupo EPm, la latencia de P3a se asoció de forma positiva con las puntuaciones de la tarea de letras y números, y en el grupo EPn, de manera negativa con las categorías completadas en el WCST y de forma positiva con el número de errores en el Stroop-colores.

La amplitud de RON en electrodos frontales y centrales (F7, F3, Fz, F4, C3, Cz y C4) correlacionó de manera negativa con el total de aciertos en Stroop-colores en el grupo EPm. La latencia de RON se asoció, en el grupo EPn, de forma negativa con el total de errores en Stroop-palabras, y, en el grupo control, de forma positiva con el total de respuestas correctas en el WCST.

Tabla 8. Correlaciones entre latencia de MMN y amplitud y latencia de P3a y RON, y las puntuaciones neuropsicológicas en cada grupo.*

	MMN		P3a		RON	
	Latencia		Amplitud	Latencia	Amplitud	Latencia
WCST						
Intentos aplicados				EPm		
				(-0.39)		
Intentos para 1ª categoría					EPn	
					Frontocentral:	
					F3(-0.55), Fz(-0.60),	
					F4(-0.48), Cz(-0.59)	
					y C4(-0.48)	
Respuestas correctas						Cnt
						(0.41)
Respuestas conceptuales				EPn		
				Frontotemporal:		
				F7(-0.53), F3(-0.51),		
				Fz(-0.49), F4(-0.56),		
				T3(-0.51) y T4(-0.56)		
No. categorías completas				EPm	EPn	
				Central:	(-0.49)	
				C3(0.51), Cz(0.46)		
				y C4(0.41)		
Retención de dígitos						
Orden inverso		Cnt				
		(-0.59)				
Letras y números		Cnt		EPm		
		(-0.43)		(-0.42)		

WCST= Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin; EPm= grupo EP medicados; EPn= grupo EP no medicados; Cnt= grupo control.

* Ver el texto para una mayor explicación de la tabla.

Tabla 8. *Continuación.*

	MMN	P3a	RON
	Latencia	Amplitud	Latencia Amplitud Latencia
Stroop			
Palabras aciertos	EPm (-0.50)		
Palabras errores			EPn (-0.49)
Colores aciertos	EPm (-0.45)		EPm Frontocentral temporal: Fp2(-0.48), F7(-0.67), F3(-0.69), Fz(-0.66), F4(-0.55), T3(-0.57), C3(-0.61), Cz(-0.53) y C4(-0.44)
Colores errores		Cnt Frontocentral derecho: F4(-0.44), F8(-0.41), C4(-0.42) y T4(-0.46)	EPn (0.71)
Interferencia aciertos		EPn Frontal izquierdo: Fp1(-0.51), Fp2(-0.49), F7(-0.55) y F3(-0.49)	
Interferencia errores		EPm Frontal derecho: Fp2(0.51), F4(0.54) y F8 (0.49)	

EPm= grupo EP medicados; EPn= grupo EP no medicados; Cnt= grupo control.

VI. Discusión

Este estudio tuvo como objetivo analizar por primera vez la atención involuntaria en pacientes con EP inicial, con y sin tratamiento de reemplazo dopaminérgico, mediante PRE, así como la asociación de este proceso con las funciones ejecutivas en esta enfermedad. En concordancia con las hipótesis, los hallazgos principales desde el punto de vista electrofisiológico fueron: a) una falla en la atención involuntaria de estos pacientes, reflejada en la disminución de amplitud de los componentes P3a y RON, asociados con el cambio automático en la atención y su reorientación tras la distracción, respectivamente y b) una relación, en la EP, de cada uno de estos procesos con tareas que evalúan el funcionamiento ejecutivo, especialmente en los pacientes con mayor tiempo de evolución. A continuación se discuten los resultados clínicos, electrofisiológicos y neuropsicológicos.

La homogeneidad de los tres grupos de pacientes en las variables demográficas y clínicas aumentó la probabilidad de que las diferencias en las mediciones electrofisiológicas, conductuales y neuropsicológicas sean atribuibles a la administración o no de fármacos destinados a restaurar la función dopaminérgica. La única diferencia encontrada entre ambos grupos de pacientes fue en el tiempo de evolución de la enfermedad: en promedio los pacientes medicados tenían el doble de años con el padecimiento en comparación con los pacientes no medicados. Esto podría explicarse por el momento de la enfermedad en el que los pacientes suelen solicitar ayuda médica por primera vez (momento en el que fueron reclutados para este estudio), es decir, cuando la enfermedad es más reciente y no reciben aún tratamiento farmacológico. No obstante, el que no existieran diferencias significativas en el grado de avance de la EP (fase Hoehn y Yahr) entre los grupos indica que el progreso de la enfermedad varía entre cada

paciente, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas motores.

Las ejecuciones conductuales (porcentajes de error) a lo largo de la tarea experimental de atención involuntaria fue igual entre los tres grupos. Esta ausencia de correlato conductual de las alteraciones de la atención involuntaria en los grupos con EP puede deberse a que un criterio para participar en el estudio era que tanto los pacientes como los sujetos control realizaran adecuadamente la tarea de entrenamiento, por lo que la capacidad para llevar a cabo la tarea experimental se mantuvo conservada en todos los grupos.

No obstante, en este estudio los pacientes no medicados mostraron aumentos significativos en el tiempo de reacción (TR) para responder a la tarea experimental, respecto al grupo medicado y el grupo control. Aun cuando el TR ha sido considerado tradicionalmente como una medida confiable de la velocidad de procesamiento cognoscitivo en función del grado de complejidad de la tarea, y en psicopatología se ha utilizado como marcador de bradifrenia o enlentecimiento mental (Brown, 2003), los hallazgos de este estudio indican que los TR de los pacientes con EP corresponden más a la mejoría de la sintomatología motora (bradicinesia), que a un aumento de la velocidad de procesamiento. Aunque algunos autores reportan un decremento en los TR en la EP (Gauntlett-Gilbert y Brown, 1998), lo cual ha sido interpretado como una falla en la programación del movimiento de estos pacientes (Goodrich, Henderson y Kennard, 1989), varios estudios han concluido que la velocidad de procesamiento no está deteriorada en la EP, incluso en tareas de alta demanda cognoscitiva (Dubois, Pillon, Lhermitte y Agid, 1988; Jahanshahi, Brown y Marsden, 1992). La similitud en el TR encontrada en este trabajo entre pacientes medicados y controles, ha sido observada también por otros autores al estudiar los TR en tareas más sencillas en pacientes medicados con levodopa (Harrison, Henderson

y Kennard, 1995; Montgomery, Nuessen y Gorman, 1991). También se ha reportado que el supuesto enlentecimiento cognoscitivo de pacientes con EP puede ser mayormente atribuido a alteraciones ejecutivas y deterioro de la capacidad para implementar estrategias, como se verá más adelante (Owen et al., 1995).

Debe hacerse énfasis en que los PRE, analizados a continuación, permiten observar de manera más directa las características de la atención involuntaria en comparación con las medidas conductuales (las cuales pueden ser influenciadas por estrategias compensatorias u otros procesos cognoscitivos), como ha sido demostrado en otros trabajos con poblaciones clínicas (Polo et al., 2003).

En esta investigación no se observó disminución en la amplitud de la MMN en los pacientes con EP respecto de los sujetos control, lo cual indica conservación en la capacidad para detectar de manera automática cambios en el contexto acústico en fases iniciales de la enfermedad. Este resultado coincide con lo reportado por varios autores (Karayanidis et al., 1995; Vieregge, Verleger, Wascher, Stuenkel y Kömpf, 1994). Brønning et al. (2010) encontraron disminución de este componente sólo en EP con demencia y sólo Pekkonen et al. (1995) encontraron una amplitud significativamente disminuida en comparación con controles. Sin embargo, la muestra de estos últimos autores incluía pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad (Hoehn y Yahr III). Posteriormente Pekkonen et al. (2000) condujeron de nuevo un estudio donde solamente incluyeron pacientes en fase I (síntomas unilaterales) y no encontraron diferencias significativas en la MMN respecto a un grupo control.

De lo anterior se deduce que, al menos en fases tempranas de la enfermedad, no existen deficiencias evidentes en la detección automática de cambios en el contexto auditivo y que la disminución de la MMN podría indicar procesos

degenerativos avanzados de la EP, especialmente en aquellos casos que derivan en demencia. En estudios farmacológicos, se ha observado que la MMN depende en forma importante del estado de los receptores NMDA (Ehrlichman, Maxwell, Majumdar y Siegel, 2008; Heekeren et al., 2008) y que la dopamina no es esencial para la generación de este componente (Garrido et al., 2009; Leung, Croft, Baldeweg y Nathan, 2007). De acuerdo con esto, la disminución de la amplitud de la MMN podría deberse a la depleción de otros neurotransmisores (por ejemplo, glutamato) o al compromiso de otras áreas corticales en los casos en los que la EP deriva en demencia. Esto se ve reforzado por estudios que indican que este componente se muestra alterado en otras enfermedades neurodegenerativas altamente incapacitantes, como la enfermedad de Alzheimer (Pekkonen, 2000; Pekkonen, Jousmäki, Könönen, Reinikainen y Partanen, 1994) o la esquizofrenia (Umbricht y Krljes, 2005).

Se encontró que los pacientes con EP, especialmente los medicados, tuvieron una menor amplitud del componente P3a en electrodos frontales, centrales y temporales, lo que representa una falla en la detección de la novedad y el cambio en la atención. Esto coincide parcialmente con lo reportado por Tsuchiya et al. (2000) e Hirata et al. (2002), quienes reportaron un aumento de latencia y disminución de amplitud de la *Novelty P3* (análoga a la P3a (Polich, 2007)), solamente en electrodos frontales (Fz), en pacientes medicados. Las diferencias en los resultados pueden deberse a la metodología empleada y a las características de los pacientes estudiados. En el paradigma utilizado por los autores mencionados, los estímulos auditivos infrecuentes (distractores) eran independientes de aquellos que eran relevantes para la tarea, mientras que en este trabajo se utilizaron características distractoras de los mismos estímulos relevantes. Así, la condición experimental utilizada aquí podría traducirse en un nivel de interferencia mayor para el procesamiento de los estímulos, que a su vez demandaría mayor control de la distracción. Esto coincide con reportes que

indican que la eficacia en el desempeño de los pacientes con EP se ve afectada sólo en tareas experimentales que implican interferencia o en las que el grado de demanda cognoscitiva aumenta considerablemente (Pillon et al., 1989b). El nivel de interferencia y mayor demanda cognoscitiva en este estudio podrían explicar así que las diferencias en la P3a fuera más evidente entre pacientes y controles no sólo en un electrodo, como en el reporte de Tsuchiya et al. (2000), sino en todos los electrodos estudiados (frontales y centrales).

En cuanto a las características de los pacientes, se podría pensar que las diferencias en la P3a encontradas en este estudio se debieron al tratamiento farmacológico, dado que sólo los pacientes medicados tenían significativamente menor amplitud de la P3a respecto a los controles. Sin embargo, se debe considerar que los pacientes medicados tenían casi el doble de años de evolución de la EP en comparación con los pacientes no medicados, por lo que la disminución en la amplitud de la P3a podría deberse más a la fase de la enfermedad que a la administración de fármacos dopaminérgicos. Desde este punto de vista, las alteraciones en la detección de la novedad y/o cambio de dirección en la atención podrían ser más evidentes cuando el padecimiento está más avanzado (bilateral). Lo anterior se ve confirmado por la asociación significativa que se encontró entre la amplitud de la P3a y los años de evolución en ambos grupos con EP.

De acuerdo con la teoría de representación neural de Sokolov (1975) para explicar el RO, el complejo P300 (P3a y P3b) ha sido considerado como el reflejo de un mecanismo de actualización de la representación de estímulos, tanto novedosos como conocidos (Donchin, 1981; Donchin y Coles, 1988). De acuerdo con Polich, la llegada al sistema sensorial de un estímulo inesperado que no corresponde con la "huella" generada por estímulos anteriores en la memoria de trabajo desencadena un cambio o mecanismo de redirección de la atención que

permite posteriormente un almacenamiento en la memoria de dicho estímulo (Polich, 2007; Polich y Criado, 2006). El primer cambio, relacionado con la atención, corresponde a la P3a y es modulado por el lóbulo frontal (Knight, 1991), mientras que el segundo, correspondiente al proceso mnésico, se manifiesta en la P3b y se relaciona con actividad en hipocampo y corteza temporo-parietal (Knight, 1996). Derivado de lo anterior y como se dijo previamente, la P3a ha sido considerada como un marcador electrofisiológico confiable del funcionamiento ejecutivo y de la capacidad para el control de la atención (Deouell y Knight, 2009; Knight, 1997), así como una medida sensible del estado funcional de los lóbulos frontales y sus conexiones (Knight, 1984, 1990). La participación decisiva de los lóbulos frontales y del estriado en la detección de estímulos novedosos ha sido confirmada por estudios con imagen por IRMf y PRE (McCarthy et al., 1997; Menon et al., 1997; Potts, Liotti, Tucker y Posner, 1996; Zink, Pagnoni, Chappelow, Martin-Skurski y Berns, 2006).

Considerando que el perfil neuropsicológico de la EP muestra principalmente alteraciones en las funciones ejecutivas (Lezak, 2004), la P3a podría ser considerada como un marcador de deterioro cognoscitivo en esta enfermedad. Esto se deduce de la relación encontrada entre la amplitud de este componente y los años de evolución de la EP, pero no con la edad de los pacientes. Así, es posible que el deterioro en la capacidad para cambiar involuntariamente la atención ante estímulos novedosos o distractores dependa del grado de degeneración de las conexiones fronto-estriatales de este padecimiento, y no de un proceso de deterioro normal propio del envejecimiento. Esto será retomado más adelante y relacionado con la actividad dopaminérgica estriatal.

La P3a mostró menor amplitud en aquellos pacientes cuya sintomatología motora se inició del lado izquierdo y en los que el síntoma predominante era la rigidez. Se sabe que el lado de inicio de los síntomas motores en la EP se relaciona con una

mayor depleción dopaminérgica no sólo en el estriado contralateral (Kaasinen et al., 2001), sino en regiones frontales contralaterales (Deouell y Knight, 2009; Goldberg, Podell y Lovell, 1994; Martin, 1999; Stevens, Calhoun y Kiehl, 2005). Por otra parte, se ha observado que la detección de la novedad se modula preferencialmente en el lóbulo frontal derecho (Deouell y Knight, 2009; Goldberg et al., 1994; Martin, 1999; Stevens et al., 2005). De lo anterior se deduce que el cambio involuntario de la atención está especialmente afectado en pacientes cuya sintomatología se inicia en extremidades izquierdas. La literatura neuropsicológica ha reportado que los pacientes con EP de inicio izquierdo también muestran más deficiencias en funciones visoespaciales (Levin et al., 1991) y de memoria, aunque estos últimos hallazgos no han sido consistentes (Direnfeld et al., 1984). La menor amplitud de la P3a en pacientes predominantemente rígidos no tiene precedentes para establecer comparaciones. Sin embargo, se ha reportado que las alteraciones neuropsicológicas características de pacientes con EP son de mayor gravedad en aquellos predominantemente rígidos (Miller, Bohaska, Christy y Bornstein), lo cual coincide con lo encontrado en este trabajo, en donde este tipo de pacientes mostraron ejecuciones más deficientes en flexibilidad cognoscitiva e inhibición conductual. Por el contrario, aquellos pacientes mayormente temblorosos tienden a tener un progreso sintomático motor y cognoscitivo más benigno (Wooten, 1990).

Los pacientes con EP medicados de esta investigación mostraron amplitudes de la RON significativamente más grandes que los pacientes no medicados y similares a las del grupo control, de lo cual se concluyó que la reorientación de la atención está modulada por el tratamiento de reemplazo dopaminérgico en la EP. Este es el primer estudio que reporta la RON en la EP, por lo que no se tienen parámetros de comparación al respecto. Sin embargo, los resultados de este trabajo apoyan lo encontrado por Kähkönen et al. (2002), quienes demostraron una disminución

en la amplitud de este componente tras la administración de haloperidol, un antagonista de los receptores D2, en sujetos sanos.

Aunque se sabe poco acerca de las características neuroquímicas de la RON, su rol cognoscitivo ha sido bien caracterizado. Este componente aparece en paradigmas *oddball* en donde las características distractoras de los estímulos no implican la suspensión de la tarea, por lo que se ha propuesto que refleja la reorientación a ésta después de la distracción (Schröger et al., 2000) o el cambio de la atención a información relevante provista por el estímulo distractor (Hölig y Berti, 2010) y en cualquier caso está regulada por la memoria de trabajo (Berti, 2008a, 2008b). Una de las limitaciones de este estudio fue la imposibilidad de estimar la relación entre las dosis de medicamentos de cada uno de los pacientes estudiados y la amplitud de RON. En estudios futuros ese análisis permitiría identificar las dosis específicas a las que los pacientes muestran amplitudes equivalentes a las del grupo control. También sería útil identificar los cambios en el potencial de distracción asociados de manera específica con cada uno de los diferentes medicamentos de reemplazo dopaminérgico (levodopa, agonistas dopaminérgicos, etc.) en pacientes con EP.

El desempeño en todas las pruebas neuropsicológicas de los pacientes con EP de este trabajo, especialmente de aquellos sin tratamiento de reemplazo dopaminérgico, fue deficiente en comparación con el grupo control. Esto coincide ampliamente con la literatura (Dubois, Pillon y McKeith, 2007). En el caso del WCST, el déficit consistente mostrado por los pacientes con EP en esta prueba hace que forme parte de la batería neuropsicológica recomendada para el padecimiento en contextos clínicos (Tröster y Arnett, 2009). El WCST ha permitido identificar alteraciones en la flexibilidad cognoscitiva, capacidad conceptual y regulación de la conducta específicas en la EP, en comparación con otros trastornos neurodegenerativos (Pillon, Dubois, Ploska y Agid, 1991).

Aunque el patrón de alteración entre estudios difiere (p. ej. algunos estudios reportan mayor número de errores perseverativos, mientras que otros indican sólo errores no perseverativos (Cooper, Sagar, Jordan, Harvey y Sullivan, 1991; Patriot et al., 1996), se ha hecho patente que las alteraciones en flexibilidad cognoscitiva de estos pacientes es un rasgo característico de la enfermedad, que se asocia con disfunción frontal o de las conexiones fronto-estriatales (Dubois et al., 2007).

En el caso de las pruebas de memoria de trabajo, se encontraron diferencias entre los grupos en función de la complejidad de la tarea: cuando los pacientes debían repetir en el mismo orden las series de dígitos, su ejecución no difirió de la del grupo control. Por el contrario, cuando los dígitos debían ser repetidos en orden inverso, sólo los pacientes no medicados mostraron deficiencias. Finalmente, al tener que ordenar no sólo dígitos, sino también letras que eran dados al participante en desorden, tanto los pacientes medicados como no medicados mostraron deficiencias significativas. Este patrón de respuesta coincide con la literatura, que en los últimos años reporta que las alteraciones cognoscitivas en la EP dependen no tanto de la función a evaluar, sino del nivel de complejidad de la tarea (Dubois et al., 2007). Así, los pacientes con EP, incluso en fases avanzadas y con poca respuesta a tratamiento dopaminérgico, no mostrarán dificultad en tareas de atención o de memoria inmediata que sólo requieran la evocación de material, independientemente de su modalidad (visual, auditiva, verbal, etc.), como es el caso de la prueba de retención de dígitos en orden directo (Dubois, Pillon, Sternic, Lhermitte y Agid, 1990; Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1987). Por el contrario, mostrarán ejecuciones deficientes al pedírseles que dicho material sea reorganizado, jerarquizado, guiado por estrategias o en términos generales, manipulado (Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1990), como es el caso de la prueba de retención de dígitos en orden inverso y la prueba de letras y números.

Lo anterior indica que es el componente ejecutivo, guiado por la memoria de trabajo, el que se observa deteriorado en estos pacientes y determina el patrón neuropsicológico de la EP, no sólo en pruebas de funciones ejecutivas, sino también en tareas de procesos visoespaciales, mnésicos, lingüísticos, etc. en donde esté involucrado el ejecutivo central (Pillon et al., 1998).

Los resultados obtenidos en los pacientes de este estudio en la tarea de inhibición conductual (Stroop) pueden explicarse en los mismos términos y coinciden con lo reportado por otros autores (Brown y Marsden, 1988; Dujardin, Degreef, Rogelet, Defebvre y Destée, 1999). Las primeras dos variantes, que corresponden a la lectura de palabras y denominación de colores, fueron ejecutadas deficientemente por los pacientes no medicados, lo cual puede ser atribuido a la lentificación general que estos muestran y tomando en cuenta que en la tarea de Stroop se cuantifican aciertos en función de un tiempo límite. Por su parte, la tercera variante, en la que los sujetos deben omitir una respuesta automática (lectura de la palabra) para lograr llevar a cabo la tarea (denominación del color en el que está impresa la palabra), fue ejecutada deficientemente tanto por pacientes medicados como no medicados. De nuevo, la complejidad de la tarea requiere de un cambio en el esquema de respuesta predeterminado y esto es sólo posible si se cuenta con buena capacidad en memoria de trabajo y flexibilidad cognoscitiva, ambas deficientes en la EP (Dubois et al., 2007).

La mejor ejecución en todas las pruebas administradas en pacientes con tratamiento de reemplazo dopaminérgico respecto a los no tratados coincide con otros estudios, especialmente aquellos llevados a cabo en pacientes en fases iniciales de EP, y confirma la participación de este neurotransmisor en la regulación del funcionamiento ejecutivo (Cools, Barker, Sahakian y Robbins, 2001,

2003; Costa et al., 2003; Fournet, Moreaud, Roulin, Naegele y Pellat, 2000; Gotham, Brown y Marsden, 1988; Kulisevsky et al., 1996; Lange et al., 1992; Shohamy, Myers, Grossman, Sage y Gluck, 2005). De hecho, los resultados conductuales obtenidos en este trabajo en la tarea experimental de atención involuntaria, las variantes observadas en el potencial de distracción y la relación de éste con los puntajes de las pruebas neuropsicológicas pueden ser explicados con base en el papel funcional selectivo de la dopamina en el estriado y la corteza prefrontal (CPF), regiones claramente implicadas en la EP.

La fisiopatología característica de esta enfermedad es la degeneración de células dopaminérgicas en la región ventrolateral de la SNpc, que provoca una severa depleción de este neurotransmisor en el estriado, principalmente dorsal (Dauer y Przedborski, 2003), el cual a su vez proyecta principalmente a corteza motora y premotora, motora suplementaria y prefrontal dorsolateral (CPFDL) (Alexander et al., 1986). Mientras que la función dopaminérgica se observa claramente afectada en el estriado, ésta se mantiene relativamente intacta en la CPF en fases iniciales de la EP (Agid, Ruberg, Dubois y Pillon, 1987). La afectación de la CPFDL por la depleción dopaminérgica en estriado dorsal ha sido señalada como la causa del patrón típicamente disejecutivo en la EP (Dubois et al., 2007).

De acuerdo con Cools (2006), un patrón de alteración en las funciones ejecutivas puede deberse a una disfunción en el mantenimiento de representaciones cognoscitivas que permitan una conducta estable a lo largo del tiempo, aún ante la presencia de distractores (estabilidad cognoscitiva), o a una alteración en la flexibilidad para alterar dichas representaciones en respuesta a demandas de cambio por parte del ambiente (flexibilidad cognoscitiva). Según este autor, la estabilidad cognoscitiva tiene lugar principalmente en la CPF y la flexibilidad cognoscitiva en el estriado, lo que lo lleva a proponer que las alteraciones ejecutivas en la EP se deben a la afectación del segundo proceso. Esto coincide

con el déficit observado en este estudio en las pruebas neuropsicológicas y la tarea experimental de atención involuntaria en los pacientes, quienes mostraron una capacidad conservada para llevar a cabo la tarea de discriminación de estímulos y la tarea de retención de dígitos en orden directo (ambas asociadas principalmente con la atención voluntaria sostenida y por ende con la estabilidad cognoscitiva). Por el contrario, las tareas que requerían flexibilidad ante las demandas externas o modulación de respuestas automáticas se vieron afectadas principalmente en los pacientes que no contaban con tratamiento dopaminérgico.

Adicionalmente, propuestas recientes indican que la estimulación selectiva de receptores dopaminérgicos en la CPF promueven la estabilidad cognoscitiva, mientras que la estimulación de receptores dopaminérgicos en el estriado promueven la flexibilidad cognoscitiva (Bilder, Volavka, Lachman y Grace, 2004; Cohen, Braver y Brown, 2002). Estas propuestas se apoyan en el hecho de que la administración del antagonista dopaminérgico sulpirida, que se sabe actúa sobre receptores D2, distribuidos mucho más ampliamente en estriado que en la CPF (Honey et al., 2003; Mehta et al., 2003), afecta la flexibilidad, pero no el mantenimiento cognoscitivo en una tarea de memoria de trabajo con distractores (Mehta, Manes, Magnolfi, Sahakian y Robbins, 2004). De manera inversa, la administración del agonista pergolida, que actúa sobre receptores D1 y D2 (los primeros mayormente distribuidos en la CPF), modulan el mantenimiento en la ejecución de una tarea de respuesta demorada, pero no la flexibilidad en el cambio de esquema (Kimberg y D'Esposito, 2003). Retomando los resultados obtenidos con PRE, Kähkönen et al. (2002) reportaron una modulación de la RON por el antagonista haloperidol, que también actúa sobre receptores D2.

Lo anterior explica entonces la modulación del tratamiento dopaminérgico que se encontró en este estudio sobre la RON de los pacientes, considerando además que la levodopa actúa principalmente a nivel del estriado (Lloyd, Davidson y

Hornykiewicz, 1975) y establece no sólo el significado funcional de la RON como una medida de flexibilidad cognoscitiva, sino que destaca la participación del estriado en su generación.

La flexibilidad cognoscitiva promovida por el estriado ha sido explicada en términos neurofisiológicos por ráfagas de actividad dopaminérgica (fásica) provenientes del mesencéfalo (SNpc) que activan receptores D2 de neuronas estriatales que a su vez influyen indirectamente sobre la actividad de la CPF (Bilder et al., 2004; Grace, Floresco, Goto y Lodge, 2007). Estos cambios fásicos son especialmente claros ante estímulos imprevistos que se relacionan con un reforzador (Schultz, 2000), por lo que podrían señalar, a través de la estimulación al estriado, eventos novedosos importantes y promover la plasticidad o actualización de representaciones preexistentes (Cools, 2006; Hollerman y Schultz, 1998). Este modelo fue apoyado por los resultados de Nolan, Bilder, Lachman y Volavka (2004), quienes encontraron que sujetos homocigotos para el Met-alelo del genotipo de la COMT (una enzima degradadora de dopamina a nivel de la hendidura sináptica), asociado con niveles elevados del neurotransmisor en la CPF pero actividad fásica estriatal reducida (Bilder et al., 2004), mostraron mayor estabilidad, pero menor flexibilidad cognoscitiva, en comparación con sujetos homocigotos para el Val-alelo del genotipo de COMT, el cual se asocia con mayor expresión de la COMT y en consecuencia menor actividad dopaminérgica en CPF y mayor actividad fásica estriatal.

Lo anterior es de relevancia para el presente estudio dado que recientemente, se demostró que sujetos homocigotos para el Val-alelo del genotipo de la COMT (COMT-ValVal) muestran una amplitud significativamente mayor de la P3a en comparación con sujetos homocigotos para el Met-alelo del genotipo de la COMT (COMT-MetMet) (Marco-Pallarés et al., 2010). Los autores concluyeron que los sujetos COMT-ValVal, quienes también mostraron mayor actividad theta ante los

estímulos novedosos, tienden a tener menor actividad tónica en la CPF, lo cual impide que esta región inhiba la actividad fásica proveniente de estriado y esto se traduce en una mayor amplitud de P3a. En consonancia con estos autores, la menor amplitud de P3a encontrada en este trabajo en los pacientes con EP y la correlación inversa del componente con los años de evolución confirman la hipótesis de que el cambio involuntario de la atención se encuentra deteriorado en esta enfermedad. Este deterioro parece depender del grado de depleción dopaminérgica y del estado funcional de las vías frontoestriatales, lo cual corrobora la probable utilidad de la P3a como marcador de deterioro cognoscitivo en la EP, considerando además que este componente mostró sensibilidad a variables clínicas del padecimiento, como lado de inicio y síntoma predominante.

En esta investigación los pacientes medicados mostraron la mayor cantidad de correlaciones significativas entre la P3a, la RON y las puntuaciones neuropsicológicas, lo cual no sorprende si se toma en cuenta que la actividad de la terapia de reemplazo dopaminérgico actúa especialmente a nivel de estriado, lo cual afectaría toda la actividad relacionada con la flexibilidad cognoscitiva. La dirección de las correlaciones encontradas podría interpretarse en términos del equilibrio entre estabilidad y flexibilidad cognoscitiva. Así, en estos pacientes una mayor amplitud de P3a (detección de novedad) se relaciona con una mejor ejecución en el WCST (flexibilidad cognoscitiva), lo cual ha sido encontrado también por otros autores (Tsuchiya et al., 2000), aunque también representa una disrupción en el mantenimiento de una tarea (estabilidad cognoscitiva), generando entonces mayor cantidad errores en la capacidad para inhibir respuestas automáticas (inhibición conductual). Se requieren más estudios que tomen en cuenta variables clínicas que se sabe afectan incluso en direcciones opuestas el desempeño ejecutivo en la EP y que podrían influir en las asociaciones entre variables electrofisiológicas y neuropsicológicas en este

padecimiento, como son las dosis específicas de medicamento y la repuesta individual de cada paciente a este (Cools, 2006; Phillips, Ahn y Floresco, 2004).

Aunque los pacientes no medicados mostraron correlaciones diferentes respecto a los medicados, la dirección de estas fue similar: un mayor cambio involuntario de la atención (amplitudes de P3a y RON) se relacionó con una mayor flexibilidad cognoscitiva, lo cual confirma la hipótesis de que la atención involuntaria se relaciona con el desempeño ejecutivo. Por su parte, la menor cantidad de correlaciones encontradas en los sujetos control podría indicar una mayor variabilidad en los niveles de dopamina, que si bien son mayores respecto a los grupos con EP, podrían ser más heterogéneos a nivel intragrupo.

Entre las ventajas de este estudio se encuentran un diagnóstico clínico certero por parte de especialistas, así como criterios estrictos en la selección de los pacientes y controles, los cuales permitieron descartar un sesgo en los resultados provocado por la presencia de demencia o depresión, dos alteraciones frecuentes en la EP. La inclusión de pacientes en fases iniciales disminuyó notablemente la probabilidad de que los efectos reportados en este estudio se deban a la depleción de otros neurotransmisores o a la degeneración de otras áreas distintas a las señaladas, dado que se sabe que la disfunción de serotonina, acetilcolina y noradrenalina se observa hasta fases más avanzadas de la EP (Dauer y Przedborski, 2003). Otra ventaja importante fue la inclusión de pacientes sin tratamiento de reemplazo dopaminérgico, lo cual permitió corroborar la participación de este neurotransmisor en la atención involuntaria y complementar el conocimiento acerca de su papel en la regulación de la conducta.

Entre las limitaciones de esta investigación se encuentra la falta de datos relacionados con las dosis de medicamento dopaminérgico consumidas por los

pacientes. En estudios futuros estos datos permitirán conocer con mayor exactitud el efecto del tratamiento sobre las características temporales y morfológicas de los componentes P3a y RON en esta población clínica.

Por otra parte, las bases neuroanatómicas y funcionales de la atención involuntaria podrían ser profundizadas en el futuro con estudios que asocien el potencial de distracción con la actividad dopaminérgica estriatal mostrada mediante técnicas funcionales como TEP, tanto en EP como en sujetos sanos.

También sería importante comparar el potencial de distracción entre la EP y otras enfermedades neuropsiquiátricas relacionadas con la afectación del estriado, como la enfermedad de Huntington, la parálisis supranuclear progresiva, la demencia con cuerpos de Lewy o el infarto lacunar. La atención involuntaria también podría mostrarse alterada en otros padecimientos que cursan con alteraciones dopaminérgicas, como la esquizofrenia y adicciones a psicoestimulantes, como la anfetamina y la cocaína. Asimismo, dados los resultados de esta investigación sería importante estimar los cambios en la atención involuntaria en la EP tras la estimulación del núcleo subtalámico, la intervención quirúrgica más difundida para atenuar la sintomatología motora de la enfermedad, puesto que se ha demostrado que este procedimiento modifica el funcionamiento cognoscitivo de estos pacientes (Castro-García et al., 2006).

VII. Conclusiones

Este trabajo reporta, por primera vez, alteraciones en la atención involuntaria en pacientes con EP desde fases iniciales con y sin tratamiento de reemplazo dopaminérgico. Las conclusiones más relevantes se mencionan a continuación.

- La capacidad para detectar de manera automática cambios en el contexto sensorial auditivo (MMN) se encuentra conservada en la EP inicial. El deterioro de esta función podría estar asociado a procesos neurodegenerativos más avanzados, especialmente en casos en los que la EP deriva en demencia.
- Existe un déficit en el cambio involuntario de la atención (P3a) en la EP inicial. Esta alteración está directamente ligada con el progreso de la enfermedad y se asocia con otras variables clínicas como el lado de inicio de los síntomas motores y el síntoma predominante. Se propone a la P3a como marcador de deterioro cognoscitivo en este padecimiento.
- La EP inicial también muestra deficiencias en la reorientación de la atención (RON), aunque esta función puede ser restablecida mediante el tratamiento de reemplazo dopaminérgico, el cual incide especialmente sobre la actividad de estriado. La RON podría ser considerada una medida de flexibilidad cognoscitiva.
- El tratamiento de reemplazo dopaminérgico mejora la ejecución de pruebas neuropsicológicas en las que se requiere flexibilidad cognoscitiva, pero no la de aquéllas en las que participa la estabilidad cognoscitiva.

- La integración de los resultados conductuales, electrofisiológicos y neuropsicológicos de este estudio apoyan la hipótesis de que la atención involuntaria se encuentra afectada en la EP inicial. Dicha afectación, que se relaciona con las alteraciones ejecutivas en este padecimiento, podría tener como base las alteraciones en la actividad fronto-estriatal características de la enfermedad.

VIII. Bibliografía

- Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J. & Cummings, J. (1996). Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 53, 538-542.
- Agid, Y., Ruberg, M., Dubois, B. & Pillon, B. (1987). Anatomoclinical and biochemical concepts of subcortical dementia. En S. Stahl, S. Iversen & E. Goodman (Eds.), *Cognitive neurochemistry*. Oxford: Oxford University Press.
- Ahveninen, J., Escera, C., Polo, M., Grau, C. & Jääskeläinen, I. (2000a). Acute and chronic effects of alcohol on preattentive auditory processing as reflected by mismatch negativity. *Audiology & Neuro-otology*, 5, 303-311.
- Ahveninen, J., Jääskeläinen, I., Pekkonen, E., Hallberg, A., Hietanen, M., Näätänen, R. et al. (2000b). Increased distractibility by task-irrelevant sound changes in abstinent alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 1850-1854.
- Alexander, G., DeLong, M. & Strick, P. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Alho, K., Woods, D., Algazi, A., Knight, R. & Näätänen, R. (1994). Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 353-362.
- Amenedo, E. & Escera, C. (2000). The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioral perception. *The European Journal of Neuroscience*, 12, 2570-2574.
- APA (1994). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- Apicella, P., Legallet, E., Nieoullon, A. & Trouche, E. (1991). Neglect of contralateral visual stimuli in monkeys with unilateral striatal dopamine depletion. *Behavioral Brain Research*, 46, 187-195.
- Ardila, A. & Roselli, M. (2007). *Neuropsicología clínica*. México: Manual Moderno.

- Azuma, T., Cruz, R., Bayles, K. & Montgomery, E. (2003). A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 1115-1120.
- Bäckman, L., Ginovart, N., Dixon, R., Wahlin, T., Wahlin, R., Wahlin, A. et al. (2000). Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *American Journal of Psychiatry*, 157, 635-637.
- Baldeweg, T., Williams, J. & Gruzelier, J. (1999). Differential changes in frontal and sub-temporal components of mismatch negativity. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 33, 143-148.
- Bartels, A. & Leenders, K. (2009). Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, 45, 915-921.
- Batty, M. & Taylor, M. (2002). Visual categorization during childhood: an ERP study. *Psychophysiology*, 38, 482-490.
- Baunez, C. & Robbins, T. (1999). Effects of dopamine depletion of the dorsal striatum and further interaction with subthalamic nucleus lesions in an attentional task in the rat. *Neuroscience*, 92, 1343-1356.
- Beck, A. (1978). *Beck Depression Inventory*. EUA: The Psychological Corporation.
- Bench, C., Frith, C. & Grasby, P. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, 31, 907-922.
- Bendixen, A., Roeber, U. & Schröger, E. (2007). Regularity extraction and application in dynamic auditory processing sequences. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 1664-1677.
- Berg, E. (1948). A simple objective treatment for measuring flexibility of thinking. *The Journal of General Psychology*, 39, 15-22.
- Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K. & Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of Neurological Sciences*, 20, 415-455.
- Berti, S. (2008a). Cognitive control after distraction: event-related brain potentials (ERPs) dissociate between different processes of attentional allocation. *Psychophysiology*, 45, 608-620.

- Berti, S. (2008b). Object switching within working memory is reflected in the human event-related brain potential. *Neuroscience Letters*, 434, 200-205.
- Berti, S., Roeber, U. & Schröger, E. (2004). Bottom-up influences on working memory: behavioral and electrophysiological distraction varies with distractor strength. *Experimental Psychology*, 51, 249-257.
- Berti, S. & Schröger, E. (2001). A comparison of auditory and visual distraction effects: behavioural and event-related indices. *Cognitive Brain Research*, 10, 265-273.
- Berti, S. & Schröger, E. (2003). Working memory controls involuntary attention switching: evidence from an auditory distraction paradigm. *Annals of Neurology*, 7, 329-335.
- Bertoli, S., Smurzynski, J. & Probst, R. (2002). Temporal resolution in young and elderly subjects as measured by mismatch negativity and a psychoacoustic gap detection task. *Clinical Neurophysiology*, 113, 396-406.
- Bilder, R., Volavka, K., Lachman, H. & Grace, A. (2004). The catechol-*O*-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1943-1961.
- Boller, F., Mizutani, T. & Roessmann, U. (1980). Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease. Clinicopathological correlations. *Annals of Neurology*, 7, 329-335.
- Bondi, M., Kaszniak, A., Bayles, K. & Vance, K. (1993). Contributions of frontal system to dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 7, 89-102.
- Bosboom, J., Stoffers, D. & Wolters, E. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 111, 1303-1315.
- Bowen, F. (1976). Behavioral alterations in patients with basal ganglia lesions. En M. Yahr (Ed.), *The basal ganglia*. New York: Raven Press.
- Bower, J., Maraganore, D., McDonnell, S. & Rocca, W. (1999). Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*, 52, 1214-1220.
- Braak, H. & Braak, E. (2000). Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 247, 3-10.

- Braak, H., Rub, U., Gai, W. & Del, T. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission*, 110, 517-536.
- Broadbent, D. (1958). *Perception and communication*. Nueva York: Pergamon Press.
- Brønneck, K., Nordby, H., Larsen, J. & Aarsland, D. (2010). Disturbance of automatic auditory change detection in dementia associated with Parkinson's disease: A mismatch negativity study. *Neurobiology of Aging*, 31(1), 104-113.
- Brooks, D. (2000). PET studies and motor complications in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 23(Suppl 10), S101-S108.
- Brown, P. & Marsden, C. (1998). What do the basal ganglia do? *The Lancet*, 351, 1801-1804.
- Brown, R. (2003). Disorders of inattention in Parkinsonian syndromes. En M. Bédard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. Korczyn & P. Lespérance (Eds.), *Mental and behavioral dysfunction in movement disorders*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Brown, R. & Marsden, C. (1984). How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet*, 2, 1262-1265.
- Brown, R. & Marsden, C. (1988). Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain: a Journal of Neurology*, 111, 323-345.
- Brown, R. & Marsden, C. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends in Neurosciences*, 13, 21-29.
- Calne, D., Snow, B. & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, Suppl, S125-127.
- Castro-García, A., Sesar-Ignacio, A., Ares-Pensado, B., Relova-Quintero, J., Gelabert-González, M., Rumbo, R. et al. (2006). Complicaciones psiquiátricas y cognitivas de la estimulación subtalámica en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 43(4), 218-222.
- Ceponiene, R., Lepisto, T., Soininen, M., Aronen, E., Alku, P. & Näätänen, R. (2004). Event-related potentials associated with sound discrimination versus novelty detection in children. *Psychophysiology*, 41, 130-141.
- Cohen, J., Braver, T. & Brown, J. (2002). Computational perspectives in dopamine function in prefrontal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 12 223-229.

- Cohen, J. & Servan-Schreiber, D. (1993). A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 85-104.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-dopa treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 1-23.
- Cools, R., Barker, R., Sahakian, B. & Robbins, T. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex*, 11, 1136-1143.
- Cools, R., Barker, R., Sahakian, B. & Robbins, T. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(11), 1431-1441.
- Cooper, J., Sagar, H., Jordan, N., Harvey, N. & Sullivan, E. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain: a Journal of Neurology*, 114(2095-2122).
- Cooper, R., Todd, J., McGill, K. & Michie, P. (2006). Auditory sensory memory and the aging brain: a mismatch negativity study. *Neurobiology of Aging*, 27, 91-104.
- Coren, S., Ward, L. & Enns, J. (2001). Sensación y percepción. Mexico City: Mc Graw Hill.
- Corsi, M. (2006). Atención y sueño. En A. González-Garrido & J. Ramos-Loyo (Eds.), *La atención y sus alteraciones*. Mexico City: Manual Moderno.
- Costa, A., Peppe, A., Dell'Agello, G., Carlesimo, G., Murri, L., Bonucelli, U. et al. (2003). Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15, 55-66.
- Coull, J. (1998). Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Progress in Neurobiology*, 55, 343-361.
- Courchesne, E., Hillyard, S. & Galambos, R. (1975). Stimulus novelty, task relevance, and the visual evoked potentials in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39, 131-143.
- Cronin-Golomb, A. (1999). Abstract thought in aging and age-related neurological disease. En F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 4). Amsterdam: Elsevier.

- Csépe, V. (1995). On the origin and development of the mismatch negativity. *Ear and Hearing*, 16, 91-104.
- Cummings, C., Sun, Y., Opal, P., Antalffy, B., Mestril, R., Orr, H. et al. (2001). Over-expression of inducible HSP70 chaperone suppresses neuropathology and improves motor function in SCA1 mice. *Human Molecular Genetics*, 10, 1511-1518.
- Czigler, I., Pató, L., Poszet, E. & László, B. (2006). Age and novelty: event-related potentials to visual stimuli within an auditory oddball-visual detection task. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 62, 290-299.
- Checkoway, H., Powers, K., Smith-Weller, T., Franklin, G., Longstreth Jr, W. & Swanson, P. (2002). Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *American Journal of Epidemiology*, 155, 732-738.
- Chen, H., O'Reilly, E., Schwarzschild, M. & Ascherio, A. (2008). Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*, 167, 90-95.
- Cheour, M., Korpilahti, B., Martynova, O. & Lang, A. (2001). Mismatch negativity and late discrimination negativity in investigating speech perception and learning in children and infants. *Audiology & Neuro-otology*, 6, 2-11.
- Daffner, K., Mesulam, M., Seinto, L., Acar, D., Calvo, V. & Faust, R. (2000). The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. *Brain: a Journal of Neurology*, 123, 927-939.
- Dauer, W. & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39, 889-909.
- Dehaene-Lambertz, G. (1997). Electrophysiological correlates of categorical phoneme perception in adults. *Neuroreport*, 8, 919-924.
- DeLong, M. (2001). Los ganglios basales. En E. Kandel, J. Schwartz & T. Jessell (Eds.), *Principios de Neurociencia* (pp. 853-867). Madrid: McGraw Hill/Interamericana.
- Deouell, L. & Knight, R. (2009). Executive function and higher-order cognition: EEG studies. En L. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (Vol. 4, pp. 105-109). Oxford: Academic Press.

- Díaz, F. & Chaná, P. (2003). Parkinsonismos. En F. Micheli, M. Nogués, J. Asconapé, M. Fernández & J. Biller (Eds.), *Tratado de neurología clínica*. Argentina: Panamericana.
- Direnfeld, L., Albert, M., Volicer, L., Langlais, P., Marquis, J. & Kaplan, E. (1984). Parkinson's disease. The possible relationship of laterality to dementia and neurochemical findings. *Archives of Neurology*, 41, 935-941.
- Donchin, E. (1981). Surprise!...surprise? *Psychophysiology*, 18, 493-513.
- Donchin, E. & Coles, M. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Brain, Behavior and Science*, 11, 357-374.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 244, 2-8.
- Dubois, B., Pillon, B., Lhermitte, F. & Agid, Y. (1988). Slowing on cognitive processing in progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology*, 45, 1194-1199.
- Dubois, B., Pillon, B., Malapani, C., Deweer, B., Vérin, M., Partiaud, A. et al. (1994). Subcortical dementia and Parkinson's disease: what are the cognitive functions of the basal ganglia? En E. Wolters & P. Scheltens (Eds.), *Mental dysfunction in Parkinson's disease. Current issues in neurodegenerative disorders*. The Netherlands: ICG Publications.
- Dubois, B., Pillon, B. & McKeith, I. (2007). Parkinson's disease with and without dementia and Lewy body dementia. En B. Miller & J. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes: functions and disorders* (pp. 472-504). New York: Guilford Press.
- Dubois, B., Pillon, B., Sternic, N., Lhermitte, F. & Agid, Y. (1990). Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*, 40, 38-41.
- Dujardin, K., Degreef, J., Rogelet, P., Defebvre, L. & Destée, A. (1999). Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 246(783-788).
- Dunnett, S. & Iversen, S. (1982). Sensorimotor impairments following localized kainic acid and 6-hydroxydopamine lesions of the striatum. *Brain Research*, 248, 121-127.
- Ehrlichman, R., Maxwell, C., Majumdar, S. & Siegel, S. (2008). Deviance-elicited changes in event-related potentials are attenuated by ketamine in mice. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20, 1403-1414.

- Escera, C. (1997). Mecanismos cerebrales de la reorientación atencional involuntaria: potencial de disparidad (MMN), N1 y P3a. *Psicothema*, 9, 555-568.
- Escera, C. (2002). Evaluación de disfunciones neurocognitivas con potenciales evocados. *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 29(6), 362-373.
- Escera, C., Alho, K., Schröger, E. & Winkler, I. (2000). Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiology & Neuro-otology*, 5, 151-166.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I. & Näätänen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 590-604.
- Escera, C., Corral, M. & Yago, E. (2002). An electrophysiological and behavioral investigation of involuntary attention towards auditory frequency, duration and intensity changes. *Cognitive Brain Research*, 14, 325-332.
- Escera, C. & Grau, C. (1996). Short-term replication for the mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 100, 549-554.
- Escera, C., Yago, E. & Alho, K. (2001). Electrical responses reveal the temporal dynamics of brain events during involuntary attention switching. *The European Journal of Neuroscience*, 14, 877-883.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C. & Junqué, C. (1997). La atención: una compleja función cerebral. *Revista de Neurología*, 25(148), 1989-1997.
- Fabiani, M. & Friedman, D. (1995). Changes in brain activity patterns in aging: The novelty oddball. *Psychophysiology*, 32, 579-594.
- Fabiani, M., Gratton, G. & Federmeier, K. (2000). Event-related brain potentials: methods, theory, and applications. En J. Cacciopo, L. Tassinari & G. Bernston (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 53-84). Nueva York: Cambridge University Press.
- Fearnley, J. & Lees, A. (1991). Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain: a Journal of Neurology*, 114, 2283-2301.
- Firestone, J., Smith-Weller, T., Franklin, G., Swanson, P., Longstreth Jr, W. & Checkoway, H. (2005). Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Archives of Neurology*, 62, 91-95.

- Folstein, M. & Folstein, S. (1975). Mini mental state examination. *Journal of psychiatric research*, 12, 189-198.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J., Naegele, B. & Pellat, J. (2000). Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology*, 14, 247-253.
- Friedman, D., Cycowicz, Y. & Gaeta, H. (2001). The novelty P3a: an event related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25, 355-373.
- Friedman, D. & Simpson, G. (1994). ERP amplitude and scalp distribution to target and novel events: effects of temporal order in young, middle-aged and older adults. *Cognitive Brain Research*, 2, 49-63.
- Gaeta, H., Friedman, D., Ritter, W. & Cheng, J. (2001). An event-related potential evaluation of involuntary attentional shifts in the young and elderly. *Psychology and Aging*, 16, 55-68.
- Gao, H. & Hong, J. (2011). Gene-environment interactions: Key to unraveling the mystery of Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 10.1016/j.pneurobio.2011.03.005.
- Garrido, M., Kilner, J., Stephan, K. & Friston, K. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 120, 453-463.
- Gasser, T. (1998). Genetics of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 44, S53-57.
- Gauntlett-Gilbert, J. & Brown, V. (1998). Reaction time deficits in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22, 865-881.
- Giladi, N. & Hausdorff, J. (2006). The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of Neurological Science*, 248, 173-176.
- Girotti, F. & Solveri, P. (2003). Cognitive and behavioral disturbances in Parkinson's disease. *Neurology and science*, 24 (Suppl), 503-511.
- Girotti, F., Solveri, P. & Carella, F. (1988). Role of motor performance in cognitive processes in parkinsonian patients. *Neurology*, 38, 537-540.
- Goldberg, E., Podell, K. & Lovell, M. (1994). Lateralization of frontal lobe functions and cognitive novelty. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 6, 371-378.

- Goodrich, S., Henderson, L. & Kennard, M. (1989). On the existence of an attention, demanding process peculiar to simple reaction time: converging evidence from Parkinson's disease. *Cognitive Neuropsychology*, 6, 309-331.
- Gorell, J., Johnson, C., Rybicki, B., Peterson, E. & Richardson, R. (1998). The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*, 50, 1346-1350.
- Gotham, A., Brown, R. & Marsden, C. (1988). "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain: a Journal of Neurology*, 111, 299-321.
- Grace, A., Floresco, S., Goto, Y. & Lodge, D. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences*, 30, 220-227.
- Grillon, C., Courchesne, E., Ameli, R., Geyer, M. & Braff, D. (1991). Increased distractibility in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 47, 171-179.
- Gumenyuk, V., Korzyukov, O., Escera, C., Hämäläinen, M., Huotilainen, M., Häyrynen, T. et al. (2005). Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Neuroscience Letters*, 374(3), 212-217.
- Hansenne, M. (2000). The P300 cognitive event-related potential. II. Individual variability and clinical application in psychophysiology *Neurophysiologie Clinique*, 30, 211-231.
- Harmony, T., Bernal, J., Fernández, T., Silva-Pereyra, J., Fernández-Bouzas, A., Marosi, E. et al. (2000). Primary task demands modulate P3a amplitude. *Cognitive Brain Research*, 9, 53-60.
- Harrington, D. & Haaland, K. (1991). Sequencing in Parkinson's disease. Abnormalities in programming and controlling movement. *Brain*, 114, 99-115.
- Harrison, J., Henderson, L. & Kennard, M. (1995). Abnormal refractoriness in patients with Parkinson's disease after brief withdrawal of levodopa treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 59, 499-506.
- Heekeren, K., Daumann, J., Neukirch, A., Stock, C., Kawohl, W., Norra, C. et al. (2008). Mismatch negativity generation in the human 5HT2A agonist and NMDA antagonist model of psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*, 199, 77-88.

- Hill, S., Locke, J., Zezza, N., Kaplan, B., Neiswanger, K. & Steinhauer, S. e. a. (1998). Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biological Psychology*, 43, 40-51.
- Hillyard, S. & Kutas, M. (1983). Electrophysiology of cognitive processing. *Ann Rev Psychol*, 34, 590-604.
- Hirata, K., Zeng, X., Hozumi, A., Tanaka, H., Yamazaki, K., Pascual-Marqui, R. et al. (2002). *Higher brain function disturbance in Parkinson's disease patients: an evaluation based on electrophysiological investigation*. Trabajo presentado en Developments in Neuroscience. Proceedings of the 2nd International Mt Bandai Symposium for Neuroscience, Bandai.
- Hoehn, M. & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.
- Hölig, C. & Berti, S. (2010). To switch or not to switch: Brain potential indices of attentional control after task-relevant and task-irrelevant changes of stimulus features. *Brain Research*, 1345, 164-175.
- Hollerman, J. & Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, 1, 304-309.
- Honey, G., Suckling, J., Zelaya, F., Long, C., Routledge, C., Jackson, S. et al. (2003). Dopaminergic drug effects on physiological connectivity in a human cortico-striato-thalamic system. *Brain: a Journal of Neurology*, 126, 1767-1781.
- Horváth, J., Czigler, I., Birkás, E., Winkler, I. & Gervai, J. (2007). Age-related differences in distraction and reorientation in an auditory task. *Neurobiology of Aging*, In press.
- Jääskeläinen, I., Alho, K., Escera, C., Winkler, I., Sillanauke, P. & Näätänen, R. (1996). Effects of ethanol and auditory distraction on forced choice reaction time. *Alcohol*, 13, 153-156.
- Jääskeläinen, I., Varonen, R., Näätänen, R. & Pekkonen, E. (1999). Decay of cortical pre-attentive sound discrimination in middle aged. *Neuroreport*, 10, 123-126.
- Jahanshahi, M., Brown, R. & Marsden, C. (1992). Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain: a Journal of Neurology*, 115, 539-564.

- Jasper, H. (1958). The ten-twenty electrode system for the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Jurado, S., Villegas, M., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 3, 26-31.
- Kaasinen, V., Nurmi, E., Bruck, A., Eskola, O., Bergman, J., Solin, O. et al. (2001). Increased frontal [(18)F]fluorodopa uptake in early Parkinson's disease: Sex differences in the prefrontal cortex. *Brain: a Journal of Neurology*, 124, 1125-1130.
- Kähkönen, S., Ahveninen, J., Pekkonen, E., Kaakkola, S., Huttunen, J., Ilmoniemi, R. et al. (2002). Dopamine modulates involuntary attention shifting and reorientation. An electromagnetic study. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1894-1902.
- Kane, N., Butler, S. & Simpson, T. (2000). Coma outcome prediction using event-related potentials: P3 and mismatch negativity. *Audiology & Neuro-otology*, 5, 186-191.
- Karayanidis, F., Andrews, S., Ward, P. & Michie, P. (1995). ERP indices of auditory selective attention in aging and Parkinson's disease. *Psychophysiology*, 32, 335-350.
- Kimberg, D. & D'Esposito, M. (2003). Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide. *Neuropsychologia*, 41, 1020-1027.
- Knight, R. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59, 9-20.
- Knight, R. (1990). Neural mechanisms of event-related potentials from human lesion studies. En J. Rohrbaugh, R. Parasuram & R. Johnson (Eds.), *Event-related brain potentials: Basic issues and applications*. New York: Oxford University Press.
- Knight, R. (1991). Evoked potential studies of attention capacity in human frontal lobe lesions. En H. Levin, H. Eisenberg & A. Benton (Eds.), *Frontal lobe function and dysfunction* (pp. 139-153). Nueva York: Oxford University Press.
- Knight, R. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 383, 256-259.
- Knight, R. (1997). Distributed cortical network for attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 66, 21-34.
- Knight, R., Grabowecky, M. & Scabini, D. (1995). Role of human prefrontal cortex in attention control *Advances in Neurology*, 66, 21-34.

- Kok, A. (2000). Age-related changes in involuntary and voluntary attention as reflected in components for the event-related potential (ERP). *Biological Psychology*, 54, 107-143.
- Kulisevsky, J. (2000). Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 16, 365-379.
- Kulisevsky, J., Avila, A., Barbano, M., Antonijuan, R., Berthier, M. & Gironell, A. (1996). Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain: a Journal of Neurology*, 119, 2121-2132.
- Kulsievsky, J. & Pascual-Sedano, B. (1983). Parkinson disease and cognition. *Neurología*, 14 (Suppl), 72-81.
- Kwon, J., Youn, T., Park, H., Kong, S. & Kim, M. (2002). Temporal association of MMN multiple generators: high density recordings (128 channels). *International Congress Series*, 1232, 335-338.
- Lang, A., Earola, O., Korpilahti, B., Holopainen, I., Salo, S. & Aaltonen, O. (1995). Practical issues in the clinical application of mismatch negativity. *Ear and Hearing*, 16, 118-130.
- Lange, K., Robbins, T., Marsden, C., James, M., Owen, A. & Paul, G. (1992). L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*, 107, 394-404.
- Langston, J., Forno, L., Tetrud, J., Reeves, A., Kaplan, J. & Karluk, D. (1999). Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Annals of Neurology*, 46, 598-605.
- Larsen, J., Dupont, E. & Tandberg, E. (1994). Clinical diagnosis of Parkinson's disease: proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence. *Acta Neurologica Scandinavica*, 89, 242-251.
- Leenders, K., Salmon, E., Tyrrell, P., Perani, D., Brooks, D., Sager, H. et al. (1990). The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission

- tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 47, 1290-1298.
- Lees, A. & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, 106, 257-270.
- Lesage, S. & Brice, A. (2009). Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human Molecular Genetics*, 18, R48-R59.
- Leung, S., Croft, R., Baldeweg, T. & Nathan, P. (2007). Acute dopamine D(1) and D(2) receptor stimulation does not modulate mismatch negativity (MMN) in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, 194, 443-451.
- Levin, B., Llabre, M., Reisman, S., Weiner, J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C. et al. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 41, 365-369.
- Levy, G., Tang, M., Louis, E., Cote, L., Alfaró, B., Mejia, H. et al. (2002). The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 59, 1708-1713.
- Lezak, M. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). EUA: Oxford University Press.
- Lieberman, A., Dziatolowsky, K., Kupermich, M., Serby, M. & Goodgold, A. (1979). Dementia in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 6, 355-359.
- Liu, B., Gao, H. & Hong, J. (2003). Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuro-inflammation. *Environmental Health Perspectives*, 111, 1065-1073.
- Lombardi, W., Gross, R., Trepanier, L., Lang, A., Lozano, A. & Saint-Cyr, J. (2000). Relationship of lesion location to cognitive outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease: support for the existence of cognitive circuits in the human pallidum. *Brain: a Journal of Neurology*, 123, 746-758.
- Louis, E., Marder, K., Cote, L., Tang, M. & Mayeux, R. (1997). Mortality from Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 54, 260-264.
- Luck, S. (2005). *An introduction to event-related potential technique*. Londres: The MIT Press.
- Luck, S., Woodman, G. & Vogel, E. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 432-440.
- Luria, A. (1975). *Atención y memoria*. España: Fontanella.
- Luria, A. (1980). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books.

- Lyytinen, H., Blomberg, A. & Näätänen, R. (1992). Event-related potentials and autonomic responses to a change in unattended auditory stimuli. *Psychophysiology*, 29, 523-534.
- Lloyd, K., Davidson, L. & Hornykiewicz, O. (1975). The neurochemistry of Parkinson's disease: effect of L-Dopa therapy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 195, 229-233.
- Madden, D. & Langley, L. (2003). Age-related changes in selective attention and perceptual load during visual search. *Psychology and Aging*, 18, 54-67.
- Malapani, C., Pillon, B., Dubois, B. & Agid, Y. (1994). Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology*, 44, 319-326.
- Marco-Pallarés, J., Nager, W., Krämer, U., Cunillera, T., Càmarà, E., Cucurell, D. et al. (2010). Neurophysiological markers of novelty processing are modulated by COMT and DRD4 genotypes. *NeuroImage*, 53, 962-969.
- Marek, K. (2005). Prospects for slowing the progression of Parkinson's disease. En S. Waxman (Ed.), *From Neuroscience to Neurology* (pp. 141-158). EUA: Elsevier Academic Press.
- Marshall, J. & Gotthelf, T. (1979). Sensory inattention in rats with 6-hydroxydopamine-induced degeneration of ascending dopaminergic neurons: apomorphine-induced reversal of deficits *Experimental Neurology*, 65, 398-411.
- Martin, A. (1999). Automatic activation of the medial temporal lobe during encoding: Lateralized influences of meaning and novelty. *Hippocampus*, 9, 62-70.
- Mattox, S., Valle-Inclán, F. & Hackley, S. (2006). Psychophysiological evidence for impaired reward anticipation in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology*, 117(10), 2144-2153.
- Mayeux, R., Marder, K. & Cote, L. (1995). The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *American Journal of Epidemiology*, 142, 820-827.
- McCarthy, G., Luby, M., Gore, J. & Goldman-Rakic, P. (1997). Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by fMRI. *Journal of Neurophysiology*, 77, 1630-1634.

- McCulloch, C., Kay, D., Factor, S., Samii, A., Nutt, J., Higgins, D. et al. (2008). Exploring gene-environment interactions in Parkinson's disease. *Human Genetics*, 123, 257-265.
- Mehta, M., Manes, F., Magnolfi, G., Sahakian, B. & Robbins, T. (2004). Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 176, 331-342.
- Mehta, M., McGowan, S., Lawrence, A., Aitken, M., Montgomery, A. & Grasby, P. (2003). Systemic sulpiride modulates striatal blood flow: relationship to spatial working memory and planning. *NeuroImage*, 20, 1982-1994.
- Mendez, M. & Cummings, J. (2003). Parkinsonian disorders with dementia. En M. Mendez & J. Cummings (Eds.), *Dementia. A clinical approach* (3a ed., pp. 243-252). Philadelphia, EUA: Butterworth Heinemann.
- Meneses, S. (2006). Mecanismos de la atención: una aproximación electrofisiológica. En A. González & J. Ramos (Eds.), *La atención y sus alteraciones*. México: Manual Moderno.
- Menon, V., Ford, J., Lim, K., Glover, G. & Pfefferbaum, A. (1997). Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport*, 8, 3029-3037.
- Mergler, D. & Baldwin, M. (1997). Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update. *Environmental Research*, 73, 92-100.
- Mesulam, M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, 10, 309-325.
- Micheli, F. (2003). Enfermedad de Parkinson. En F. Micheli, M. Nogués, J. Asconapé, M. Fernández & J. Biller (Eds.), *Tratado de neurología clínica*. Argentina: Panamericana.
- Miller, H., Bohaska, L., Christy, J. & Bornstein, R., M. Assymetrical cognitive differences associated with hemiparkinsonismNeuropsychological assessment. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 7, 471-480.
- Mirsky, A. (1987). Behavioral and psychophysiological markers of disordered attention. *Environmental Health Perspectives*, 74, 191-199.

- Montgomery, E. J., Nuessen, J. & Gorman, D. (1991). Reaction time and movement velocity abnormalities in Parkinson's disease under different task conditions. *Neurology*, 41, 1476-1481.
- Müller, B., Jüptner, M., Jentzen, W. & Müller, S. (2002). Cortical activation to auditory mismatch elicited by infrequent deviant and complex novel sounds: a PET study. *NeuroImage*, 17, 231-239.
- Munka, L. & Berti, S. (2006). Examining task-dependencies of different attentional processes as reflected in the P3a and reorienting negativity components of the human event-related brain potential. *Neuroscience Letters*, 396, 177-181.
- Näätänen, R. (1990). The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *The Behavioral and Brain Sciences*, 13, 281-288.
- Näätänen, R. (1992). *Attention and brain function*. Erlbaum: Hillsdale.
- Näätänen, R. & Alho, K. (1997). Mismatch negativity- the measure of central sound representation accuracy. *Audiology & Neuro-otology*, 2, 341-353.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T. & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2544-2590.
- Näätänen, R. & Winkler, I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychological Bulletin*, 125, 826-859.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, 67, 53-83.
- Nolan, K., Bilder, R., Lachman, H. & Volavka, K. (2004). Catechol-O-methyltransferase Val¹⁵⁸Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of val and met alleles on cognitive stability and flexibility. *American Journal of Psychiatry*, 161, 359-361.
- Núñez-Peña, M., Corral, J. & Escera, C. (2004). Potenciales evocados cerebrales en el contexto de la investigación psicológica: una actualización. *Anuario de Psicología*, 35(1), 3-21.
- Nuytemans, K., Theuns, J., Cruts, M. & Van Broeckhoven, C. (2010). Genetic etiology of Parkinson's disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Human Mutation*, 31, 763-780.

- Olanow, C. & Tatton, W. (1999). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 123-144.
- Ostrosky-Solís, F. (2000). Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 30(8), 788-796.
- Owen, A., Sahakian, B., Summers, B., Hodges, J., Polkey, C. & Robbins, T. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 9, 126-140.
- Parkinson, J. (1817). An essay on the shaking palsy.
- Patriot, A., Vérin, M., Pillon, B., Texeira-Ferreira, C., Agid, Y. & Dubois, B. (1996). Delayed response task in basal ganglia lesions in man: Further evidence for a striato-frontal cooperation in behavioral adaptation. *Neuropsychologia*, 34, 709-721.
- Pekkonen, E. (2000). Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Audiology & Neuro-otology*, 5, 216-224.
- Pekkonen, E., Ahveninen, J. & Teräväinen, H. (2000). Auditory discrimination is preserved in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 11(5), S142.
- Pekkonen, E., Jousmäki, V., Könönen, M., Reinikainen, K. & Partanen, J. (1994). Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: An event-related potential study. *Neuroreport*, 5, 2537-2540.
- Pekkonen, E., Jousmäki, V., Reinikainen, K. & Partanen, J. (1995). Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95, 47-52.
- Phillips, A., Ahn, S. & Floresco, S. (2004). Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. *The Journal of Neuroscience*, 14, 547-553.
- Piccini, P., Burn, D., Ceravolo, R., Maraganore, D. & Brooks, D. (1999). The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Annals of Neurology*, 45, 577-582.
- Picton, T., Alain, C., Otten, L., Ritter, W. & Achim, A. (2000a). Mismatch negativity: different water in the same river. *Audiology & Neuro-otology*, 5, 111-139.
- Picton, T., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S., Johnson, R. et al. (2000b). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37, 127-152.

- Pillon, B., Agid, Y. & Dubois, B. (1989a). Le rôle des ganglions de la base dans l'organisation cognitive et comportementale. En M. Botez (Ed.), *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*. Montreal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Pillon, B., Deweer, B., Vidailhet, M., Bonnet, A., Hahn-Barma, V. & Dubois, B. (1998). Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on "strategic" processes? *Neuropsychologia*, 36, 1-9.
- Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J. et al. (1989b). Cognitive "slowing" in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment; "The 15 objects test". *Neurology*, 39, 762-768.
- Pillon, B., Dubois, B., Ploska, A. & Agid, Y. (1991). Neuropsychological specificity of dementia in Alzheimer's, Huntington's, Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 41, 634-643.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2128-2148.
- Polich, J. & Criado, J. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of the P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 60, 172-185.
- Polo, M., Escera, C., Yago, E., Alho, K., Gual, A. & C, G. (2003). Electrophysiological evidence of abnormal activation of the cerebral network of involuntary attention in alcoholism. *Clinical Neurophysiology*, 114, 134-146.
- Polo, M., Newton, P., Rogers, D., Escera, C. & Butler, S. (2002). ERPs and behavioral indices of long-term preattentive and attentive deficits after closed head injury. *Neuropsychologia*, 40, 2350-2359.
- Polo, M., Yago, E., Gual, A., Grau, C., Alho, K. & Escera, C. (1999). Abnormal activation of cerebral networks of orienting to novelty in chronic alcoholics. *Psychophysiology*, 36, S90.
- Posner, M. & Petersen, S. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13(25-42).
- Potts, G., Liotti, M., Tucker, D. & Posner, M. (1996). Frontal and inferior temporal cortical activity in visual target detection: evidence from high spatially sampled event-related potentials. *Brain Topography*, 9, 3-14.

- Rains, D. (2004). *Principios de neuropsicología humana*. México: McGraw Hill.
- Raskin, S., Borod, J. & Tweedy, J. (1992). Set-shifting and spatial orientation in patients with Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 14, 801-821.
- Remy, P., Jackson, P. & Ribeiro, M. e. a. (2000). Relationships between cognitive deficits and dopaminergic function in the striatum of Parkinson's disease patients: a PET study. *Neurology*, 54(Suppl. 3), A372.
- Restuccia, D., Della Marca, G., Marra, C., Rubino, M. & Valeriani, M. (2005). Attentional load of the primary task influences the frontal but not the temporal generators of the mismatch negativity. *Cognitive Brain Research*, 25, 891-899.
- Reyes, S., Beaman, P., García-Peña, C., Villa, M., Heres, J., Córdova, A. et al. (2004). Validation of a modified version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Spanish. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 11, 1-11.
- Richard, I., Schiffer, R. & Kurlan, R. (1996). Anxiety and Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 8, 383-392.
- Richards, M., Cote, L. & Stern, Y. (1993). Executive function in Parkinson's disease: Set shifting or set-maintenance? *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 15, 266-279.
- Rinne, J., Portin, R., Ruottinen, H., Nurmi, E., Bergman, J., Haaparanta, M. et al. (2000). Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease: a [18F]-fluorodopa PET study. *Archives of Neurology*, 57, 470-475.
- Rinne, T., Degerman, A. & Alho, K. (2005). Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *NeuroImage*, 26, 66-72.
- Rohrbaugh, J. (1984). The orienting reflex: performance and central nervous system manifestations. En R. Parasuram & D. Davies (Eds.), *Varieties of attention*. Orlando: Academic Press.
- Ropper, A. & Brown, R. (2004). Abnormalities of movement and posture due to disease of the basal ganglia. En A. Ropper & R. Brown (Eds.), *Adams and Victor's Principles of Neurology*. EUA: McGraw Hill.

- Rosburg, T., Trautner, P., Dietl, T., Korzyukov, O., Boutros, N. & Schaller, C. (2005). Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain: a Journal of Neurology*, 128, 819-828.
- Ross, C. & Smith, W. (2007). Gene-environment interactions in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 68, 568-578.
- Rugg, M. & Coles, M. (1995). *Electrophysiology of mind*. Nueva York: Oxford University Press.
- Sams, M., Kaukoranta, E., Hämäläinen, M. & Näätänen, R. (1991). Cortical activity elicited by changes in auditory stimuli: different sources for the magnetic N100m and mismatch responses. *Psychophysiology*, 1991(28), 21-29.
- Schröger, E. (1997). On the detection of auditory deviations: a pre-attentive activation model. *Psychophysiology*, 34, 245-257.
- Schröger, E., Giard, M. & Wolff, C. (2000). Auditory distraction: event related potential and behavioral indices. *Clinical Neurophysiology*, 111, 1450-1460.
- Schröger, E. & Wolff, C. (1998a). Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials. *Neuroreport*, 9, 3355-3358.
- Schröger, E. & Wolff, C. (1998b). Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: a new distraction paradigm. *Cognitive Brain Research*, 7, 71-87.
- Schultz, W. (1994). Behavior-related activity of primate dopamine neurons. *Revue Neurologique*, 150, 634-639.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 1, 199-207.
- Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, 1593-1596.
- Shohamy, D., Myers, C., Grossman, S., Sage, J. & Gluck, M. (2005). The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's disease. *Behavioral Brain Research*, 156(2), 191-199.
- Slaughter, J., Slaughter, K., Nichols, D., Holmes, S. & Martens, M. (2001). Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 13, 187-196.
- Sokolov, E. (1963). *Perception and the conditioned reflex*. Oxford, UK: Pergamon.

- Sokolov, E. (1975). The neuronal mechanisms of the orientating reflex. En E. Sokolov & O. Vinogradova (Eds.), *Neuronal mechanisms of the orienting reflex*. New York: Wiley.
- Solís-Vivanco, R., Ricardo-Garcell, J. & Rodríguez-Agudelo, Y. (2009). La atención involuntaria: aspectos clínicos y electrofisiológicos. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 18(1-2), 94-104.
- Stanzione, P., Fattaposta, F. & Guiunti, P. (1991). P300 variations in Parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 80, 446-453.
- Stemmer, B., Segalowitz, S., Dywan, J., Panisset, M. & Melmed, C. (2007). The error negativity in nonmedicated and medicated patients with Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology*, 118(6), 1223-1229.
- Stern, M. (1991). Head trauma as a risk factor for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 6, 95-97.
- Stern, Y., Tetrud, J., Martin, W., Kutner, S. & Langston, J. (1990). Cognitive change following MPTP exposure. *Neurology*, 40, 261-264.
- Stevens, M., Calhoun, V. & Kiehl, K. (2005). Hemispheric differences in hemodynamics elicited by auditory oddball stimuli. *NeuroImage*, 26, 782-792.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18, 643-662.
- Sussman, E., Winkler, I. & Schröger, E. (2003). Top-down control over involuntary attention switching in the auditory modality *Psychological Bulletin*, 10, 630-637.
- Swason, S., Machado, L. & Knight, R. (2000). Predictive value of novel stimuli modifies visual event-related potentials and behavior. *Clinical Neurophysiology*, 111, 29-39.
- Takeshita, S. & Ogura, C. (1994). Effect of the dopamine D2 antagonist sulpiride on event-related potentials and its relation to the law of the initial value. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 16, 99-106.
- Tan, E. & Skipper, L. (2007). Pathogenic mutations in Parkinson disease. *Human Mutation*, 28, 641-653.

- Tanner, C., Ottman, R., Goldman, S., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R. et al. (1999). Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*, 281, 341-346.
- Taylor, A. & Saint-Cyr, J. (1992). Executive function. En S. Huber & J. Cummings (Eds.), *Parkinson's disease: neurobehavioral aspects*. Nueva York: Oxford University Press.
- Taylor, A., Saint-Cyr, J. & Lang, A. (1987). Parkinson's disease: Cognitive changes in relation to treatment response. *Brain: a Journal of Neurology*, 110(35-51).
- Taylor, A., Saint-Cyr, J. & Lang, A. (1990). Memory and learning in early Parkinson's disease: Evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain and Cognition*, 13, 211-232.
- Tervaniemi, M., Saarinen, J., Paavilainen, P., Danilova, N. & Näätänen, R. (1994). Temporal integration of auditory information in sensory memory as reflected by the mismatch negativity. *Biological Psychology*, 38, 157-167.
- Trenkwalder, C. & Winkelmann, J. (2003). Pathophysiology of the restless legs syndrome. En S. Chocroverty, W. Hening & A. Walters (Eds.), *Sleep and Movement Disorders* (pp. 322-332). Philadelphia: Butterworth/Henemann.
- Tröster, A. & Arnett, P. (2009). Assessment of movement and demyelinating disorders. En P. Snyder, P. Nussbaum & D. Robins (Eds.), *Clinical neuropsychology*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Tsuchiya, H., Yamaguchi, S. & Kobayashi, S. (2000). Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 38, 645-654.
- Tulsky, D. & Zhu, J. (1997). *WAIS-III, Manual técnico*. México: Manual Moderno.
- Uitti, R., Shinotoh, H., Hayward, M., Schulzer, M., Mark, E. & Calne, D. (1997). "Familial Parkinson's disease": a case-control study of families. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 24, 127-132.
- Umbricht, D. & Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76, 1-23.
- Vera-Cuesta, H., Vera-Acosta, H., Álvarez-González, L., Fernández-Maderos, I. & Casabona-Fernández, E. (2006). Disfunción frontal en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 42(2), 76-84.

- Vieregge, P., Verleger, R., Wascher, E., Stuvén, F. & Kömpf, D. (1994). Auditory selective attention is impaired in Parkinson's disease - Event-related evidence from EEG potentials. *Cognitive Brain Research*, 2, 117-129.
- Wakabayashi, K., Tanji, K. & Mori, F. (2007). The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology*, 27, 494-506.
- Walter, B. & Vitek, J. (2004). Surgical treatment for Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 3(12), 719-728.
- Wechsler, D. (1997). *Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III)*. México: Manual Moderno.
- Wetzel, N., Windmann, A., Berti, S. & Schröger, E. (2006). The development of involuntary and voluntary attention from childhood to adulthood: a combined behavioral and event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 117, 2191-2203.
- Williams-Gray, C., Foltynie, T., Lewis, S. & Barker, R. (2006). Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs*, 20, 477-505.
- Winkler, I., Karmos, G. & Näätänen, R. (1996). Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Research*, 742, 239-253.
- Winkler, I., Tervaniemi, M., Schröger, E., Wolff, C. & Näätänen, R. (1998). Pre-attentive processing of auditory spatial information in humans. *Neuroscience Letters*, 242, 49-52.
- Wirdefeldt, K., Gatz, M., Schalling, M. & Pedersen, N. (2004). No evidence of heritability of Parkinson's disease in Swedish twins. *Neurology*, 63, 305-311.
- Wise, R. (1996). Neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 243-251.
- WMA (2009). Declaration of Helsinki- Ethical principles for medical research involving human subjects Retrieved October, 2010, from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- Wooten, G. (1990). Parkinsonism. En A. Pearlman & R. Collins (Eds.), *Neurobiology of disease*. New York: Oxford University Press.

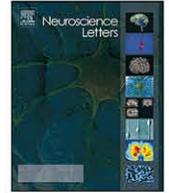
- Xu, Q., Park, Y., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A. et al. (2010). Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*, 75, 341-348.
- Yago, E., Escera, C., Alho, K. & Giard, M. (2001). Cerebral mechanisms underlying orienting of attention towards auditory frequency changes. *Neuroreport*, 12, 2583-2587.
- Yamaguchi, S. & Knight, R. (1992). Effects of temporal-parietal lesions on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78, 50-55.
- Yanagisawa, N. (1988). Long-term treatment of Parkinson's disease. *Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, 77, 1378-1382.
- Yanagisawa, N. (1993). Neural mechanisms of bradykinesia. *Brain and Nerve*, 45, 627-638.
- Yanagisawa, N. (2006). Natural history of Parkinson's disease: from dopamine to multiple system involvement. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12, 840-846.
- Zink, C., Pagnoni, G., Chappelow, J., Martin-Skurski, M. & Berns, G. (2006). Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency. *NeuroImage*, 29(3), 977-983.

VIII. Anexos



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neulet

Involuntary attention impairment in early Parkinson's disease: An event-related potential study

Rodolfo Solís-Vivanco^a, Josefina Ricardo-Garcell^{b,*}, Mario Rodríguez-Camacho^c, Roberto A. Prado-Alcalá^b, Ulises Rodríguez^a, Mayela Rodríguez-Violante^a, Yaneth Rodríguez-Agudelo^a

^a Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Del. Tlalpan, Ciudad de México, Mexico

^b Instituto de Neurobiología, Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Universidad Nacional Autónoma de México, Blvd. Juriquilla 3001, C.P. 76230, Juriquilla, Querétaro, Mexico

^c Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. de los Barrios 1, Col. Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 January 2011

Received in revised form 8 March 2011

Accepted 21 March 2011

Keywords:

Parkinson's disease

Involuntary attention

Event-related potentials

MMN

P3a

RON

ABSTRACT

Dopaminergic nigro-striatal depletion interferes with the detection of novel stimuli. This suggests that Parkinson's disease (PD) may generate from the initial stages a failure in involuntary attention (IA), which can be studied through the distraction potential, composed by the mismatch negativity (MMN), the P3a and the reorientation negativity (RON). This study analyzed IA using event-related potentials (ERPs) in patients with early PD with and without dopaminergic replacement therapy. Twenty-five medicated, and 17 non-medicated patients with early PD were studied, as well as 20 healthy control subjects. All subjects performed an auditory distraction task while a digital EEG was being recorded. The distraction potential was obtained by averaging methodology. Each wave was analyzed with a Repeated Measures ANOVA test. The MMN was obtained in all subjects and no significant differences in mean amplitude were found among the groups. There was a main effect of group for the amplitude of P3a ($F(2,59) = 4.8$, $p = 0.01$, $\epsilon = 0.411$), with a significant lower amplitude in the medicated group compared to the control group ($MD = -1.03$, $p = 0.003$). RON also showed a main effect of group ($F(2,59) = 4.8$, $p = 0.01$, $\epsilon = 0.467$), with significantly lower amplitudes in non-medicated patients with respect to both the control and medicated groups ($MD = 1.19$, $p = 0.01$, $MD = 1.27$, $p = 0.005$, respectively). There were no significant differences in the latencies of any of the waves among the groups. The main finding of this study was the reduction in the IA in early PD. Reorientation of attention (RON) showed a dopaminergic modulation in these patients. These results represent the basis for future in depth studies on the involvement of IA in executive impairments in PD.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Parkinson's disease (PD) is a degenerative and progressive neurological disorder characterized by resting tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability [36]. Besides the motor symptoms, PD patients consistently show difficulty to initiate particular tasks, lack of cognitive flexibility, failures in attentional shift and difficulty to adapt to novelty [4].

These cognitive deficiencies have been attributed to the characteristic PD nigro-striatal dopaminergic depletion [32]. Nigro-striatal dopaminergic activity is involved in the detection of novel

stimuli [30], and experimental lesions of this pathway impair the orienting response [5]. Thus, the nigro-striatal pathway and its influence on the striatum, could generate an alerting signal to unexpected events and promote the disruption of ongoing behavior, as well as an adaptive reaction [37].

These findings indicate that starting out at its initial stages, PD could give rise to a failure in involuntary attention (IA), the automatic capacity to select potentially relevant stimuli that had not been initially processed, allowing a better behavioral control [6]. IA has been studied in the last decade using the event-related potential (ERP) technique [7,31]. Several authors [6,28,29] have developed distracting *oddball* tasks that allow investigating cerebral mechanisms responsible for IA. The recorded electrical signal is called "distraction potential" and consists of three waves: the mismatch negativity (MMN), that corresponds to the automatic detection of changes in the auditory context [18]; the P3a wave, associated with novelty detection, and with a change in the direc-

* Corresponding author. Tel.: +52 5556234207.

E-mail addresses: rodolfo@hotmai.com (R. Solís-Vivanco), oojrg@yahoo.com (J. Ricardo-Garcell), marcizta@gmail.com (M. Rodríguez-Camacho), prado@servidor.unam.mx (R.A. Prado-Alcalá), ulrdz@hotmail.com (U. Rodríguez), mayelarv@gmail.com (M. Rodríguez-Violante), yaneth_r@hotmail.com (Y. Rodríguez-Agudelo).

Table 1

Means (SD) and percentages of demographic and clinical characteristics, as well as behavioral performance of each group. Age, schooling, and disease duration are expressed in years.

	Medicated PD (N=25)	Non-medicated PD (N=17)	Controls (N=20)	p
Demographic				
Gender (men)	62%	77%	50%	NS
Age	55.1 (7.6)	56.9 (7.2)	51.7 (7.6)	NS
Schooling	11.9 (4.7)	11.4 (4.9)	13.8 (3.7)	NS
Clinical				
MMSE ^a	26.7 (2.5)	26.9 (1.6)	28.1 (1.7)	NS
BDI ^b	9.5 (4.3)	7.6 (5.8)	6.5 (4.7)	0.05
Parkinson's disease duration	4.9 (3.1)	2.4 (2.2)	–	0.004
Stage 1 (Hoehn and Yahr)	65%	65%	–	NS
Onset side (right)	54%	59%	–	NS
Predominant motor symptom (tremor)	58%	77%	–	NS
Medication				
Dopaminergic agonists	75%	–	–	–
Levodopa-carbidopa	58%	–	–	–
MAO inhibitors	46%	–	–	–
Anticholinergics	33%	–	–	–
Levodopa-benserazide	8%	–	–	–
Behavior				
Reaction time				
Standard	779.8 (91.3)	893.5 (133.6)	770.7 (91.7)	0.005*
Deviant	834.1 (94.5)	947.5 (141.9)	840.5 (116.5)	
Percentage of errors				
Standard	8.9 (11.3)	10.3 (5.5)	6.6 (7.3)	NS
Deviant	13.5 (11.2)	15.9 (9.7)	13.3 (12.4)	

^a MMSE, Mini-Mental State Examination.

^b BDI, Beck's Depression Inventory.

* p corresponding to the RMA main effect of group.

tion of attention [22]; and the reorientation negativity (RON), that represents the reorientation towards the main task after distraction occurs [27]. The distraction potential has allowed the study of the neurophysiological basis of IA and its impairment in other clinical populations [9,23,24].

A diminished amplitude of the Novelty P3 (which is analogous to P3a [22]) has been previously reported in PD, indicating a deficit in the detection of novelty [10,33], as well as a lower amplitude in MMN of PD patients with and without dementia [1,21]. These results have not been consistent [17]. There are no studies on the distraction potential (MMN–P3a–RON) nor on the effects of dopaminergic medication upon these components in PD, even though it has been documented that pharmacological treatment modulates cognitive functioning in these patients [2]. The aim of this study was to analyze IA using ERP in patients with early PD with and without dopaminergic treatment.

This study was carried out in 42 patients with initial PD. All patients fulfilled the United Kingdom Parkinson's Brain Bank criteria and diagnosis was confirmed by at least one of two movement disorders' specialists. All patients were recruited from the Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS) at Mexico City. Twenty-five patients were under antiparkinsonian medication and 17 were not. Twenty healthy control subjects similar in age, gender, and schooling were included. Early PD was defined by a Hoehn and Yahr stage of 1 or 2 [11]. All patients underwent a clinical magnetic resonance imaging check up that was reported as normal. The demographic and clinical characteristics of the subjects were obtained through an interview or, in the case of the patients, from their medical files. The patients without medication were naive regarding antiparkinsonian treatment or had suspended it at least for three months prior to the study. Medicated patients were evaluated under their usual medication, so in their best ON state. None of the subjects were demented (Minimal State Examination (MMSE) >24 [25]) nor depressed (Beck's Depression Inventory (BDI) <16 [14]). Auditory function was also normal. All subjects were right-handed.

The study was approved by the local Institutional Review Board and Ethics Committee in accordance with the declaration of Helsinki [35]. Informed consent was given by all participants.

The experimental task has been widely used in studies of IA [12,27,29] and was generated by STIM2 software (Neuroscan Inc.). The participants solved the task sitting on a chair, in an acoustically attenuated room. The paradigm consisted in the administration of pure standard tones ($p=0.9$, 1000 Hz) and pure deviant tones ($p=0.1$, 900 and 1100 Hz) delivered binaurally through earphones, with an intensity of 80 dB. The tones were presented in a pseudo-random order, in such a way that in between two deviant tones there was at least one standard tone. All tones had two durations with the same probability of presentation: 200 and 400 ms. The inter-stimulus interval was 2000 ms.

The subjects were asked to distinguish short (200 ms) from long (400 ms) tones, and to respond as quickly as they could regardless of the tone frequency, by selectively pressing one of two buttons of a response panel. There were 8 blocks of 80 tones each. Before performing the task, all of the subjects were trained with one block of 30 standard tones. In order to be included in the study, subjects had to respond correctly on 80% of the training block. Patients responded with the hand that was less affected by PD. Half of the control subjects responded with the left hand, and the other half with the right hand.

The digital EEG was continuously recorded from 19 tin electrodes (10–20 International System [13]) attached to an elastic cap (ElectroCap Inc.) and using linked ear lobes as reference. We used SCAN 4.3.1 software (Neuroscan Inc.), with a bandwidth of 0.1–30 Hz and a sampling rate of 1000 Hz, using a NuAmps digital monopolar amplifier (Neuroscan Inc.). Eye movements were recorded with two electrodes in the external and sub-orbital canthus of the right eye, respectively. Ocular activity was reduced from the EEG recordings using an algorithm of SCAN 4.3.1 Edit software. Electrodes impedance was kept below 5 k Ω . Some EEG segments were excluded from the analyses: (a) those showing $\pm 50 \mu\text{V}$ artifacts in any electrode, (b) with incorrect responses,

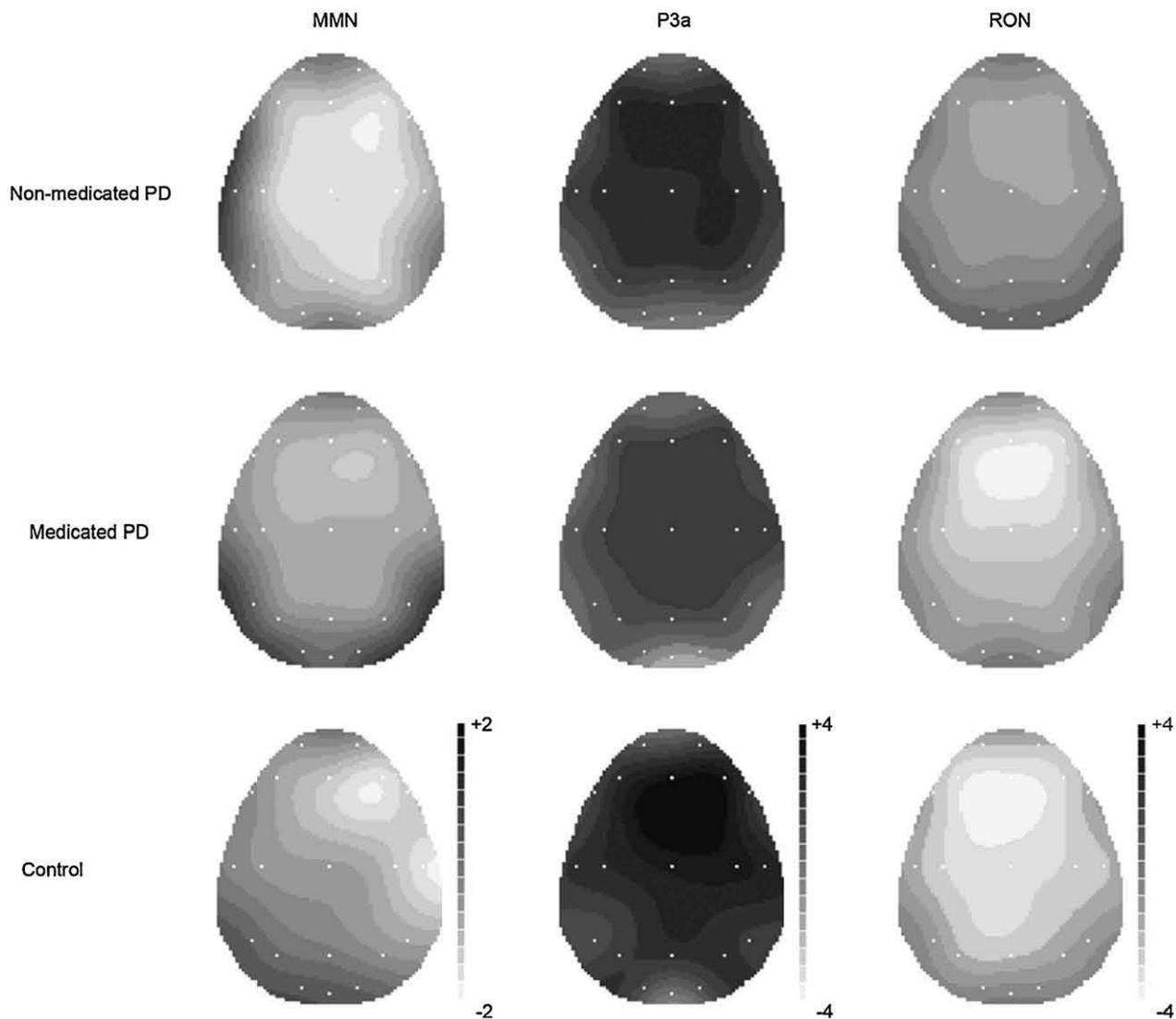


Fig. 1. Topographic maps in terms of amplitude of MMN, P3a and RON in each group. Note the differences in P3a between medicated PD and controls, and in RON between non-medicated PD and the other two groups.

and (c) having the presentation of standard tones followed by a deviant tone. ERPs were obtained off-line using a bandwidth filter of 1–30 Hz, and EEG epochs of 900 ms were generated, with a pre-stimulus interval of 100 ms, which were detrended and baseline corrected. Averaged potentials were obtained separately with the same number of epochs for standard and deviant tones. To obtain the distraction potential, the grand average of the frequent tones was subtracted from the grand average of the deviant tones for each subject.

All ERPs were defined by and analyzed with respect to the distraction potential. Mean voltage amplitudes were measured in all electrodes with respect to the highest peak of each component in Fz. Latencies were obtained from the onset of the tones only in the Fz electrode using the SCAN Edit software. After visual inspection of the grand group average waves, MMN was defined as the largest negative wave within the 100–250 ms interval following the onset of the tone. The P3a was identified as the largest positive wave between 250 and 400 ms, and RON was defined as the maximal negative wave between 400 and 700 ms. Mean reaction times (RT) in ms were obtained for each type of tone (standard/deviant), as well as percentages of errors for each of the 8 blocks of stimulation. Those segments in which responses were given 200 ms before or 1100 ms after tone onset were excluded from the analyses.

Descriptive analysis was performed in terms of mean, standard deviation (SD), and percentages. Means were compared using One-way ANOVA or Student's *t* test as required for demographic and clinical variables. Latencies of the three components were analyzed using One-way ANOVA. Repeated Measures ANOVA (RMA) was used to analyze each component (MMN, P3a, and RON), with electrodes as within-subject factor (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4 and T4) and group (medicated PD, non-medicated PD and controls) as between-subject factor.

The behavioral variables (RT and percentages of errors) were analyzed with RMA, with two within-subject factors: type of tone (two levels: standard/deviant) and block (8 levels), and group as between-subject factor. The Greenhouse–Geisser correction was applied to all the RMA. *Post hoc* comparisons were made using the Least Significance Difference test. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the three groups. There were significant differences in PD duration, with almost twice the years in the medicated group. The medicated group also showed higher depression scores compared to the control group ($p = 0.05$). All of the medicated patients were under treatment with at least two antiparkinsonian drugs (Levodopa and a dopaminergic agonist).

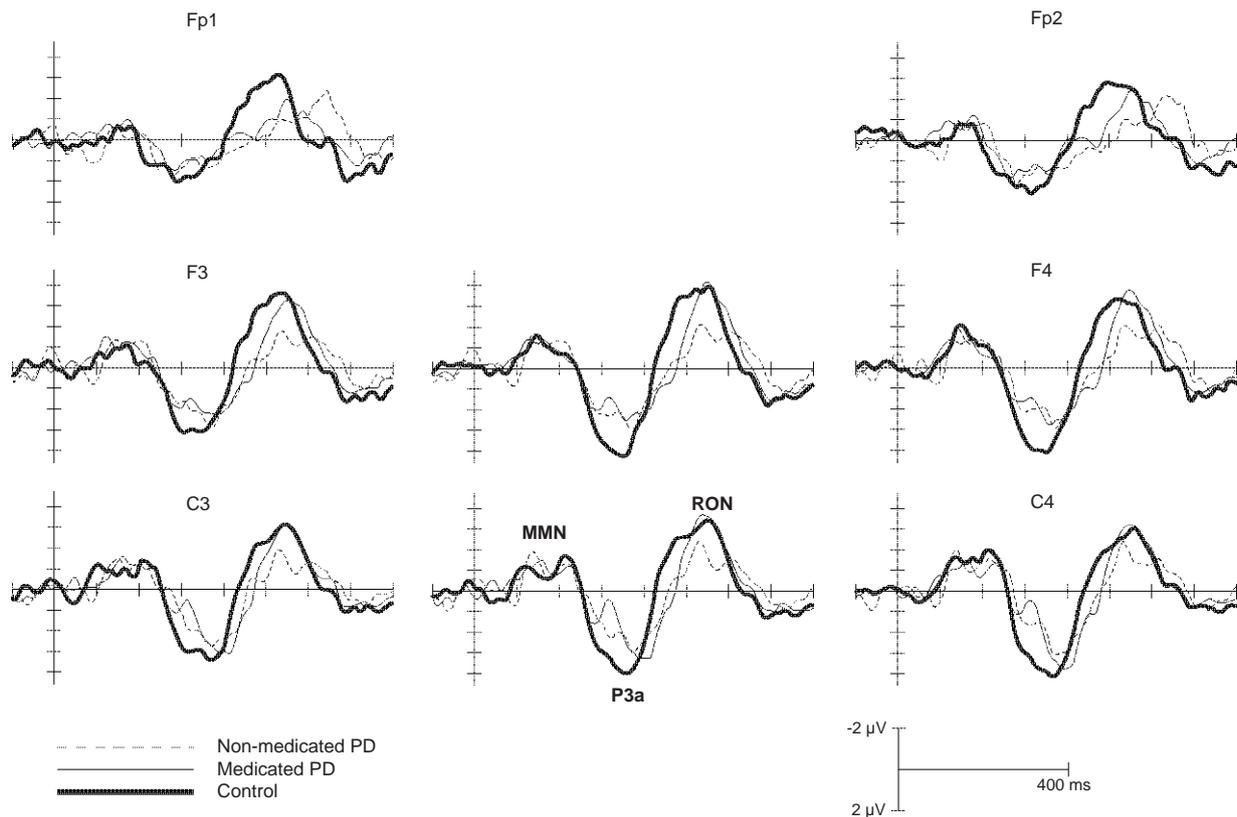


Fig. 2. Grand averages of the difference waves in frontal and central electrodes in the three groups.

Table 1 shows the means and SD of RT and percentage of errors for each group. The analysis of RT showed a type of tone effect ($F(1,59) = 80.5, p < 0.001, \epsilon = 1.0$), indicating a higher latency of response for deviant tones respecting standard tones. A main effect of group was observed in the RT ($F(2,59) = 5.8, p = 0.005, \epsilon = 1.0$). The *post hoc* analysis showed that non-medicated patients were significantly slower to respond to both types of tones as compared to the medicated and the control groups (Mean difference (MD) = 111.84, $p = 0.003$, and MD = 108.08, $p = 0.004$, respectively). Even though deviant tones yielded a higher percentage of errors with respect to standard tones ($F(1,60) = 20.8, p < 0.001, \epsilon = 1.0$), no significant differences in percentage of errors were observed for the two tones among the three groups.

The standard tones evoked the P1, N1, and N2 waves. The deviant tones additionally evoked the P3a and RON waves (data not shown). The difference waves showed a fronto-central distribution of MMN, P3a and RON in the three groups (Fig. 1). Fig. 2 shows the grand averages of the distraction potential where MMN, P3a, and RON waves can be observed. There were no significant differences in latencies in any of the three components among the groups. There were no significant differences in mean amplitude of MMN between the groups. There was a main effect of group for the mean amplitude of P3a ($F(2,59) = 4.8, p = 0.01, \epsilon = 0.411$). *Post hoc* analysis revealed that this effect was due to a lower amplitude in the medicated group compared to the control group (MD = -1.03, $p = 0.003$; Fig. 2). Although the non-medicated group showed lower amplitudes in P3a as well compared to the control group, they did not reach statistical significance (MD = -0.74, $p = 0.08$). RON also showed a main effect of group ($F(2,59) = 4.8, p = 0.01, \epsilon = 0.467$), with significant lower amplitudes in non-medicated patients with respect to both the control and medicated groups (MD = 1.19, $p = 0.01$ and MD = 1.27, $p = 0.005$, respectively). For RON there was

an electrode \times group interaction ($F(10,323) = 2.1, p = 0.02, \epsilon = 0.467$). *Post hoc* analyses showed that the non-medicated group had significant lower amplitudes ($p < 0.05$) at frontal (F7, F3, Fz, F4 and F8) and central electrodes (C3, Cz and C4) compared to the medicated group, and significant lower amplitudes at all frontal electrodes (including Fp1 and Fp2) compared to the control group.

This study sought to analyze for the first time IA in patients with early PD. The main findings were a reduction in attention shift and its reorientation evidenced by ERPs. The lack of behavioral correlates of the alterations of these functions may be due to the fact that subjects were required to perform adequately in the training task. Nevertheless, although the relationship between P3a–RON and distraction is not a straightforward one [26], ERPs allow investigating in a more direct way the characteristics of IA in clinical populations in comparison to behavioral measurements [23].

We did not find a reduction of MMN amplitude in PD patients as compared with controls. This result is congruent with those of other authors [17,34]. Brønneck et al. [1] reported a decrease of this component only in PD with dementia, while Pekkonen et al. [21] found a significantly reduced amplitude in this component relative to controls. However, the sample of these authors included patients at more advanced stages of the disease. Pekkonen et al. [20] did a subsequent study where only stage 1 patients were included, and no significant differences in MMN were found. Thus, it can be inferred that at least in the early stages of PD there are no evident deficiencies in the automatic detection of changes in auditory stimuli. The reduction of MMN could indicate an advanced degenerative process of PD, especially associated with dementia. Since dopamine is not essential for the generation of MMN [8,16], its reduction might be due to depletion of other neurotransmitters or to affection of other cortical areas in cases where PD evolves into dementia.

We found that PD patients, especially those under antiparkinsonian treatment, showed a lower amplitude in P3a in frontal, central and temporal regions. This partially agrees with the reports by Tsuchiya et al. [33] and Hirata et al. [10], who found an increase in latency and a reduction in amplitude of the Novelty P3 wave in medicated patients in frontal regions. The difference between these results may be due to the methodologies that were employed and to the characteristics of the patients that were studied. The distracting auditory stimuli used by these authors were independent from those that were relevant to the task, while we used distracting features of the same target stimuli. Thus, our condition might have produced a higher level of interference for processing of stimuli, which in turn would demand greater control of distraction. Regarding the characteristics of the patients, it could be argued that the differences that we found in this component were due to the pharmacological treatment; however it should be stressed that PD in our medicated patients had about twice the disease duration than the non-medicated patients. Thus, the reduction of the P3a wave could have been related to the stage of the disease rather than to the administration of dopaminergic agents. From this point of view, the alteration in the detection of novelty and/or the shift in the direction of attention could be more evident when the disease is more advanced (i.e., bilateral).

P3a has been considered a reliable electrophysiological marker of executive functioning [3]. This coincides with the report by Tsuchiya et al. [33], where a correlation between this component and the performance on the Wisconsin Card Sorting Test in PD patients was found. From the above, it can be suggested that the P3a wave could be useful in future studies that follow up the cognitive state of PD, since its amplitude could be associated with the development of the disease. However, studies in which patients at more advanced stages of EP are included are still needed to test this hypothesis.

The PD medicated patients showed significantly higher amplitudes of RON than the non-medicated patients, and similar amplitudes to those of the controls. This is the first study where RON in PD has been reported and, therefore, there are no other available parameters to make comparisons. Nevertheless, our results are in agreement with those of Kähkönen et al. [15], who found a dopaminergic modulation of RON in a pharmacologic study with haloperidol, a D2-receptor antagonist. Even though little is known about the neurochemical characteristics of this component, its role in cognition has been well characterized. RON is produced in *oddball* paradigms where, according to the instructions given to the subject, the appearance of distracting stimuli do not imply a behavioral change or interruption of the main task, and for this reason it has been proposed that it reflects the attentional reorientation after distraction [27] or a shift of attention to relevant information provided by the distracting stimulus [12]. Our results lead to the conclusion that the reorientation of attention is modulated by the dopaminergic antiparkinsonian treatment in PD. One limitation of this study was the impossibility to estimate the relationship between the dose of medication in each of our patients and the amplitude of RON. In future studies such analysis will allow to identify specific dosages that will produce similar amplitudes respecting subjects without PD.

It has been proposed that neuropsychological impairments in PD, attributed to its distinctive dopamine depletion at least in its initial stages, are due to deficiencies in cognitive flexibility [2]. Thus, P3a and RON could account for patients' deficit when disengaging attention for one stimulus and redirecting it to another one. The correct functioning of IA is a necessary requisite for an adaptive and flexible control of behavior, and the deficiencies in this function could be the basis for other disorders of higher order (executive) of PD. More studies are needed to corroborate the participation of IA in the neuropsychological performance of these patients.

In sum, the present study shows, for the first time, alterations in IA in early PD. While the initial phase of mismatch auditory detection (MMN) is preserved, there is a deficit in the automatic shift of attention (P3a), which is probably proportional to the severity of the disease. There are also deficiencies in the reorientation of attention (RON), although this function could be restored with dopaminergic treatment. Our results give support to the hypothesis that the neuropsychological alterations seen in PD arise from neurodegenerative changes in fronto-striatal connections [19].

These results represent the basis for future in depth studies on the involvement of IA in executive alterations in PD, and may contribute to the study of this function in other neurological or psychiatric diseases that include dopaminergic dysfunction.

Acknowledgements

The authors thank Dr. D. Pless for proof-reading the manuscript. *Financial support:* This work was supported by CONACYT (Project No. 91035).

References

- [1] K. Brønck, H. Nordby, J. Larsen, D. Aarsland, Disturbance of automatic auditory change detection in dementia associated with Parkinson's disease: a mismatch negativity study, *Neurobiol. Aging* 31 (2010) 104–113.
- [2] R. Cools, Dopaminergic modulation of cognitive function—implications for L-dopa treatment in Parkinson's disease, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30 (2005) 1–23.
- [3] L. Deouell, R. Knight, Executive function and higher-order cognition: EEG studies, in: L. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience*, vol. 4, Academic Press, Oxford, 2009, pp. 105–109.
- [4] B. Dubois, B. Pillon, I. McKeith, Parkinson's disease with and without dementia and Lewy body dementia, in: B. Miller, J. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*, Guilford Press, New York, 2007, pp. 472–504.
- [5] S. Dunnett, S. Iversen, Sensorimotor impairments following localized kainic acid and 6-hydroxydopamine lesions of the striatum, *Brain Res.* 248 (1982) 121–127.
- [6] C. Escera, K. Alho, E. Schröger, I. Winkler, Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials, *Audiol. Neurootol.* 5 (2000) 151–166.
- [7] C. Escera, M. Corral, Role of mismatch negativity and novelty-P3 in involuntary auditory attention, *J. Psychophysiol.* 21 (2007) 251–264.
- [8] M. Garrido, J. Kilner, K. Stephan, K. Friston, The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms, *Clin. Neurophysiol.* 120 (2009) 453–463.
- [9] V. Gumenyuk, O. Korzyukov, C. Escera, M. Hämäläinen, M. Huottilainen, T. Häyrynen, H. Oksanen, R. Näätänen, L. von Wendt, K. Alho, Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children, *Neurosci. Lett.* 374 (2005) 212–217.
- [10] K. Hirata, X. Zeng, A. Hozumi, H. Tanaka, K. Yamazaki, R. Pascual-Marqui, D. Lehmann, Higher brain function disturbance in Parkinson's disease patients: an evaluation based on electrophysiological investigation, in: *Developments in Neuroscience. Proceedings of the 2nd International Mt Bandai Symposium for Neuroscience*, vol. 1247, International Congress Series, Bandai, 2002, pp. 521–537.
- [11] M. Hoehn, M. Yahr, Parkinsonism: onset, progression, and mortality, *Neurology* 17 (1967) 427–442.
- [12] C. Hölig, S. Berti, To switch or not to switch: brain potential indices of attentional control after task-relevant and task-irrelevant changes of stimulus features, *Brain Res.* 1345 (2010) 164–175.
- [13] H. Jasper, The ten–twenty electrode system for the International Federation, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 10 (1958) 371–375.
- [14] S. Jurado, M. Villegas, L. Méndez, F. Rodríguez, V. Loperena, R. Varela, La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México, *Salud Ment.* 3 (1998) 26–31.
- [15] S. Kähkönen, J. Ahveninen, E. Pekkonen, S. Kaakkola, J. Huttunen, R. Ilmoniemi, I. Jääskeläinen, Dopamine modulates involuntary attention shifting and reorientation. An electromagnetic study, *Clin. Neurophysiol.* 113 (2002) 1894–1902.
- [16] S. Kähkönen, V. Mäkinen, I. Jääskeläinen, S. Pennanen, J. Liesivuori, J. Ahveninen, Serotonergic modulation of mismatch negativity, *Psychiatry Res.* 138 (2005) 61–74.
- [17] F. Karayanidis, S. Andrews, P. Ward, P. Michie, ERP indices of auditory selective attention in aging and Parkinson's disease, *Psychophysiology* 32 (1995) 335–350.
- [18] R. Näätänen, P. Paavilainen, T. Rinne, K. Alho, The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review, *Clin. Neurophysiol.* 118 (2007) 2544–2590.
- [19] A. Owen, Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry, *Neuroscientist* 10 (2004) 525–535.
- [20] E. Pekkonen, J. Ahveninen, H. Teräväinen, Auditory discrimination is preserved in Parkinson's disease, *Neuroimage* 11 (2000) S142.

- [21] E. Pekkonen, V. Jousmäki, K. Reinikainen, J. Partanen, Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 95 (1995) 47–52.
- [22] J. Polich, Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b, *Clin. Neurophysiol.* 118 (2007) 2128–2148.
- [23] M. Polo, C. Escera, E. Yago, K. Alho, A. Gual, C. Grau, Electrophysiological evidence of abnormal activation of the cerebral network of involuntary attention in alcoholism, *Clin. Neurophysiol.* 114 (2003) 134–146.
- [24] M. Polo, P. Newton, D. Rogers, C. Escera, S. Butler, ERPs and behavioral indices of long-term preattentive and attentive deficits after closed head injury, *Neuropsychologia* 40 (2002) 2350–2359.
- [25] S. Reyes, P. Beaman, C. García-Peña, M. Villa, J. Heres, A. Córdova, C. Jagger, Validation of a modified version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Spanish, *Aging Neuropsychol. Cogn.* 11 (2004) 1–11.
- [26] I. SanMiguel, H. Morgan, C. Klein, D. Linden, C. Escera, On the functional significance of novelty-P3: facilitation by unexpected novel sounds, *Biol. Psychol.* 83 (2010) 143–152.
- [27] E. Schröger, M. Giard, C. Wolff, Auditory distraction: event related potential and behavioral indices, *Clin. Neurophysiol.* 111 (2000) 1450–1460.
- [28] E. Schröger, C. Wolff, Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials, *Neuroreport* 9 (1998) 3355–3358.
- [29] E. Schröger, C. Wolff, Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: a new distraction paradigm, *Cogn. Brain Res.* 7 (1998) 71–87.
- [30] W. Schultz, P. Dayan, P. Montague, A neural substrate of prediction and reward, *Science* 275 (1997) 1593–1596.
- [31] R. Solís-Vivanco, J. Ricardo-Garcell, Y. Rodríguez-Agudelo, La atención involuntaria: aspectos clínicos y electrofisiológicos, *Rev. Ecuat. Neurol.* 18 (2009) 94–104.
- [32] A. Taylor, J. Saint-Cyr, The neuropsychology of Parkinson's disease, *Brain Cogn.* 28 (1995) 281–296.
- [33] H. Tsuchiya, S. Yamaguchi, S. Kobayashi, Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease, *Neuropsychologia* 38 (2000) 645–654.
- [34] P. Vieregge, R. Verleger, E. Wascher, F. Stuvén, D. Kömpf, Auditory selective attention is impaired in Parkinson's disease—event-related evidence from EEG potentials, *Cogn. Brain Res.* 2 (1994) 117–129.
- [35] WMA, Declaration of Helsinki—ethical principles for medical research involving human subjects, 2011, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> (March).
- [36] N. Yanagisawa, Natural history of Parkinson's disease: from dopamine to multiple system involvement, *Parkinsonism Relat. Disord.* 12 (2006) 840–846.
- [37] C. Zink, G. Pagnoni, J. Chappelow, M. Martin-Skurski, G. Berns, Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency, *Neuroimage* 29 (2006) 977–983.

La Atención Involuntaria: Aspectos clínicos y electrofisiológicos

Psic. Rodolfo Solís-Vivanco,¹ Dra. Josefina Ricardo-Garcell,²
Dra. Yaneth Rodríguez-Agudelo.¹

Resumen

Una de las funciones cerebrales de mayor interés para las neurociencias cognitivas es la atención, la cual tiene un componente voluntario y otro involuntario. La atención involuntaria se relaciona con la detección de estímulos potencialmente relevantes pero no atendidos previamente. Se considera que la atención involuntaria está integrada al menos por tres fases: a) la detección automática de la disparidad de un estímulo en relación a un contexto sensorial dado; b) el cambio involuntario de la atención asociado con la respuesta de orientación y c) la reorientación hacia la tarea llevada a cabo originalmente. El modelo de tres fases de la atención involuntaria se ha generado principalmente a partir de los hallazgos obtenidos mediante la técnica de Potenciales Relacionados con Eventos (PREs), los cuales han permitido identificar tres componentes electrofisiológicos asociados con cada fase del modelo teórico: la negatividad de disparidad (MMN), la P3a y la negatividad de reorientación (RON). En este trabajo se describen las características morfológicas y topográficas de cada uno, así como las condiciones experimentales bajo las cuales se generan, su aparición a lo largo del desarrollo y su alteración en poblaciones clínicas, como el caso de pacientes con traumatismo craneoencefálico, alcoholismo o trastorno por déficit de atención. Finalmente, se delimitan perspectivas de investigación para estudios futuros.

Abstract

One of the brain functions presenting more interest within the study of cognitive neurosciences is attention, which has a voluntary and an involuntary component. Involuntary attention is related to the detection of potentially relevant stimulus but originally not attended. It is considered that involuntary attention is made up by at least three stages: a) an automatic mismatch detection of a stimulus related to a given sensory context, b) an involuntary attention change associated to the orientation response, and c) a re-orientation towards the originally carried out task. The three-stage model of involuntary attention has been originated mainly based on the results obtained by Event Related Potentials (ERP) technique, by which three electrophysiological components associated with each stage of the theoretical model have been identified: mismatch negativity (MMN), P3a, and reorientation negativity (RON). This work reviews describing experimental, morphological, and topographic characteristics of each one, as well as their appearance through the development, and their alteration in clinical populations, such as traumatic brain injury, alcoholism and attention deficit disorder. Finally, research perspectives are defined for future studies.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 18, N° 1-2, 2009

Introducción

La atención sigue siendo una función cerebral difícil de definir y comprender pero cuyo estudio, a su vez, es de gran valor para la psicología y las neurociencias cognitivas. De acuerdo con Posner,¹ cada vez cobra mayor relevancia científica considerar que puede existir un tercer sistema de regulación neurofisiológica, el sistema de la atención, de igual importancia que los dos sistemas cerebrales considerados hasta ahora como los componentes fundamentales del funcionamiento del sistema nervioso (SN): el motor (eferente) y el sensorial (aférente).

Atender implica la focalización selectiva de los procesos cognitivos, filtrando y desechando información no deseada, e incluye la activación de diversos mecanismos neuronales encargados de **a)** manejar el constante flujo de estímulos sensoriales entrantes al organismo que compiten por ser procesados simultáneamente; **b)** organizar

en el tiempo las respuestas apropiadas y **c)** controlar la conducta.²⁻³ De esta manera, la atención es necesaria para que otros procesos neuropsicológicos como la percepción, la memoria, el aprendizaje y las funciones ejecutivas se lleven a cabo de manera óptima.

La atención implica un proceso de selección y control. El cerebro humano no cuenta con la suficiente capacidad para permitir el procesamiento consciente de todos los estímulos que impactan a los sentidos simultáneamente, por lo que después de un procesamiento inicial, sólo una parte de la información sensorial entrante tendrá acceso a la conciencia.⁴ Esta idea, generada originalmente por Broadbent⁵ en su teoría sobre la atención, implica la existencia de dos sistemas: uno de capacidad amplia que lleva a cabo un procesamiento inicial y otro de capacidad limitada para la evaluación de información relevante para la tarea en curso, así como para la toma de decisiones.

¹Departamento de Neuropsicología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

²Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Psic. Rodolfo Solís-Vivanco
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"
Insurgentes Sur 3877, Colonia La Fama, C.P. 14269.
México, DF.
Tel. (55) 55 28 78 78
Correo electrónico: rodolfoso@hotmail.com

Este esquema básico se ha mantenido en varias teorías actuales sobre la atención humana, si bien se han generado diferentes versiones del modelo original respecto al estadio temporal y el proceso en sí por el que se lleva a cabo la selección de los estímulos.⁶

Independientemente de la postura que se tome acerca del estadio temporal o nivel de análisis en el que se evalúan los estímulos sensoriales entrantes, la capacidad limitada del SN para procesar el entorno es innegable. Si se considera que el desarrollo del SN humano generó como estrategia adaptativa la posibilidad de recibir una amplia gama de estímulos por parte de los sentidos, es entendible entonces que se desarrollara también un sistema de selección y filtro según la relevancia de la información o de las prioridades que el sistema estableciera de antemano sobre ésta, todo con la finalidad de incrementar las probabilidades de supervivencia. Visto desde esta perspectiva, la limitada capacidad del sistema de atención resulta más una ventaja que una desventaja. La atención, por tanto, debe ser entendida como un sistema de focalización que depende de mecanismos excitatorios e inhibitorios, capaces de modular la entrada de información sensorial y que está determinado tanto por las prioridades que el SN disponga en un momento dado como por las características de los estímulos entrantes. Por una parte, el estado del SN es determinante: un mismo estímulo puede ser relevante en un momento y dejar de serlo en otro. Por la otra, un estímulo puede ser atendido súbitamente en función de su importancia, novedad o distinción.⁷

De acuerdo con lo anterior, la entrada de información al sistema de atención puede darse: **a)** por un proceso de selección activa o focalizada, organizado a partir de las prioridades que el SN establezca sobre el procesamiento de los estímulos y **b)** por un proceso de selección pasiva y determinado por la aparición de estímulos novedosos o críticos, es decir, distractores.⁴

El primero es un proceso denominado "de arriba hacia abajo" (top-down, por su expresión en inglés), en el que los canales de información son seleccionados o rechazados bajo el mando de los mecanismos y estructuras centrales que se encargan del control conductual. Este proceso, denominado atención voluntaria, ha sido foco de la mayor parte de la investigación relacionada con los procesos de atención, especialmente en las ramas de psicología cognitiva y neuropsicología. La atención voluntaria o intencional, que se caracteriza por un "esfuerzo" a nivel cognitivo, puede ser dividida en **a)** atención sostenida, que se refiere a la capacidad para mantener en el tiempo la dirección y selectividad sobre los estímulos; **b)** atención focalizada o selectiva, la cual implica el procesamiento específico de ciertos estímulos, en detrimento de otros, y **c)** atención dividida, que requiere la distribución de los recursos de procesamiento cognitivo a dos o más estímulos simultáneos y distintos.⁸ Se considera que

la atención voluntaria es un proceso superior en términos corticales, dado que es filogenéticamente reciente, dependiente del procesamiento complejo de la información, y relacionada con diferentes áreas de la corteza frontal y parietal, además de ser fuertemente lateralizada.⁷ En términos neurofisiológicos, la atención voluntaria se ha estudiado como un proceso resultante de la interacción de varias regiones del SN central, entre las que se encuentran el tallo cerebral, especialmente el sistema activador reticular ascendente, el tálamo y las cortezas frontal y parietal.⁹ Entre los autores más destacados en cuanto a modelos neurales de la atención voluntaria, se encuentran Mesulam,¹⁰ Mirsky¹¹ y Posner.^{1,10,11}

El segundo es un proceso "de abajo hacia arriba" (bottom-up), el cual permite la evaluación consciente de aquellos eventos potencialmente relevantes que no están siendo seleccionados en ese momento por el mecanismo top down. Este proceso corresponde a la atención involuntaria, la cual se define como un proceso de selección de estímulos potencialmente relevantes para el organismo e inicialmente no procesados, que permite el análisis consciente de éstos, lográndose una mejor regulación de la conducta.^{4,12}

El concepto de atención involuntaria tiene sus orígenes en el descubrimiento del reflejo de orientación (RO),^{13,14} el cual consiste en el ajuste de los órganos sensoriales y en la preparación para la actividad motora de modo que se pueda obtener de forma óptima la información respecto a un suceso súbito y potencialmente relevante, y actuar en consecuencia.¹⁵ Los estímulos de orientación más eficaces conocidos son los ruidos estrepitosos, luces brillantes que aparecen de pronto y los cambios en los contornos o movimientos que no ocurren de manera regular.¹⁶ El RO incluye, además, otras manifestaciones conductuales y fisiológicas tales como ajustes en la postura, cambios en la conductancia de la piel, disminución del ritmo cardíaco, una pausa en la respiración y constricción de los vasos sanguíneos.¹⁷ Lo anterior se resume en que el SN responde a los cambios respecto a un contexto estable de estimulación y organiza los recursos sensoriales, cognitivos y motores para responder, en caso de ser necesario.^{18,19}

A diferencia de la atención voluntaria, la atención involuntaria, entendida como RO, ha sido menos considerada como un proceso mediado corticalmente y se le ha asociado en mayor medida con estructuras subcorticales como el tallo cerebral y los colículos superiores, por lo que su papel como función "superior" ha estado relegado en décadas anteriores.²⁰ No obstante, como se describirá más adelante, se ha establecido que la atención involuntaria implica la activación al menos de regiones corticales frontales y sensoriales primarias.

La conducta adaptativa frente al entorno implica un equilibrio entre el estado selectivo a priori del SN y la regulación necesaria por parte de estímulos que adquieren

relevancia por su carácter irruptivo o novedoso. Es decir, se requiere un balance constante entre los procesos top-down y los bottom-up.²¹ Si los procesos top-down dominan la atención, el organismo no puede reaccionar a eventos vitalmente importantes ocurriendo fuera del foco de ésta, sugiriendo un umbral muy alto para el procesamiento de información no atendida¹ y, por tanto, una hiperprosexia o atención rígida, llevando consigo a la perseverancia, estereotipia y falta de flexibilidad cognitiva. Por otro lado, si los procesos bottom-up abarcan fácilmente la atención, la conducta resultará fragmentada, impidiendo la eficiencia de acciones orientadas a un fin¹ y derivando en distractibilidad, la cual denota la dirección involuntaria excesiva de la atención hacia estímulos del ambiente que interfieren con la ejecución correcta de una conducta. El balance entre ambos procesos no escapa a la capacidad limitada del SN para procesar estímulos entrantes y que compiten por la captura del foco de atención. Si bien la atención involuntaria está menos asociada con un esfuerzo cognitivo, como es el caso de la atención voluntaria, la primera sí exige un costo de respuesta, produciendo el fenómeno de distracción, el cual se manifiesta conductualmente en un desempeño pobre en la tarea previamente realizada por medios voluntarios o intencionales.⁴

El modelo de tres fases de la atención involuntaria

El equilibrio y la interacción entre los procesos de atención voluntaria e involuntaria mencionados, permiten conceptualizar al segundo en el marco de un modelo de tres fases de distracción.^{4,6,14,22,26}

La primera fase incluye, *a priori*, la modelación y el monitoreo constante del contexto de estimulación sensorial al que está sometido el SN. Este estado de "sintonía" con el entorno es independiente del control voluntario por parte del sistema^{14,22} y consiste, en cuanto a la modelación, en la "extracción" y mantenimiento a nivel de representación neural de las características estables del contexto sensorial, especialmente de la estimulación reciente.²⁶ Por otro lado, el monitoreo permite la detección de irregularidades en los estímulos entrantes, respecto al modelo o contexto previo.²⁷ De acuerdo con Horváth et al. (2007), la extracción de las regularidades y la detección de las disparidades representan un recurso económico en términos cognitivos, ya que minimiza la demanda de los recursos limitados de control por parte del sistema, a través de configuraciones o representaciones estables o constantes acerca del entorno. Las desviaciones discretas respecto a dicho entorno derivarán en una detección automática (preconsciente) y en una actualización del modelo.^{27,28}

En caso de que la disparidad o desviación respecto al contexto sea mayor o relevante, se desencadenarán procesos superiores de mayor complejidad que consistirán, principalmente, en un cambio en la dirección de la atención.^{14,29,30} Esto es más evidente cuando los cambios

se producen de manera súbita y no en forma gradual.²⁶ En el caso de estar involucrado un cambio en la atención, se inicia la segunda fase del modelo, la cual implica a la distracción propiamente dicha. En esta fase se genera una transición de la atención voluntaria, la cual es óptima respecto a una tarea relevante en ese momento, a un desempeño menor, que permite la toma involuntaria de la atención y destina recursos cognitivos al procesamiento eficiente del nuevo evento, irrelevante para la tarea original. Es decir, el sistema permite la distracción.^{4,26,31}

La tercera fase del modelo incluye a los procesos necesarios para que el sistema, luego de ser distraído, pueda reasignar los recursos cognitivos, y por tanto la atención, a la tarea original, permitiendo restituir la calidad óptima del desempeño previo en la misma. Esta fase es denominada re-orientación.³² Cabe mencionar que este proceso sólo se lleva a cabo si el estímulo distractor o la disparidad no fueron lo suficientemente relevantes como para reorganizar la conducta posterior.

En resumen, la primera fase consiste en un monitoreo del entorno, con una representación de las características estables de éste y la capacidad de la detección automática de cambios en la estimulación. Estos cambios pueden desencadenar la segunda fase, la distracción o cambio de atención de manera involuntaria para, finalmente, entrar en la tercera fase que permite la reorientación a la tarea original, devolviéndole el foco de atención y permitiendo el desempeño óptimo previo.

Electrofisiología de la atención involuntaria

El modelo teórico de las tres fases de la atención involuntaria se ha generado, en gran medida, por los hallazgos electrofisiológicos obtenidos a través de la técnica de potenciales relacionados con eventos (PREs)

Los PREs se definen como cambios breves de voltaje en la actividad eléctrica cerebral asociados con diversos procesos sensoriales, motores o cognitivos^{33,34} y constituyen una técnica sumamente útil en el estudio de dichos procesos, especialmente por su resolución temporal (del orden de milisegundos).³⁵ Los PREs son obtenidos a partir del registro electroencefalográfico tradicional (EEG,³⁶), seleccionando segmentos de éste que se encuentran ligados temporalmente con un evento sensorial, motor o cognitivo. Dichos segmentos son promediados con la finalidad de eliminar la actividad aleatoria de fondo, o "ruido", y obtener la actividad eléctrica relacionada con el evento de interés.³⁴

Los PREs representan una herramienta de evaluación determinante en la comprensión de diversos procesos neurocognitivos como la percepción, la memoria, el lenguaje y, especialmente, la atención.³³ Por medio de la medición de las amplitudes y latencias de los componentes resultantes, se pueden generar inferencias acerca del curso temporal y el nivel de "compromiso" de la fun-

ción o proceso de interés bajo determinadas condiciones experimentales.^{35,37}

Estos potenciales se obtienen generalmente mediante los paradigmas denominados *oddball*, los cuales consisten en la presentación repetida de estímulos idénticos, en combinación con estímulos distintos, en una frecuencia considerablemente menor a los primeros. El estímulo repetitivo es denominado estándar o frecuente, mientras que el ocasional se denomina infrecuente.³⁵ Los PREs asociados con la atención involuntaria aparecen especialmente en casos donde el sujeto realiza una tarea relacionada con dichos estímulos.

En años anteriores, autores como Escera et al.^{29,38,39} y Schröger y Wolff^{23,40} desarrollaron tareas *oddball* de distracción que permiten investigar los mecanismos cerebrales responsables de la atención involuntaria. Estas tareas tienen en común la presentación de estímulos distractores (novedosos) durante la ejecución de una tarea de atención selectiva. En el caso del grupo de Escera et al.³⁹ el paradigma consiste en la presentación de estímulos visuales que el sujeto debe clasificar por alguna característica (por ejemplo, letras vs. números). Los dos niveles de la característica relevante del estímulo se presentan con la misma probabilidad a lo largo de toda la prueba. Algunos milisegundos antes de la presentación de cada estímulo, el sujeto escucha un estímulo auditivo frecuente. Eventualmente, algunos estímulos visuales son precedidos por estímulos auditivos infrecuentes, que cambian en tono, volumen o localización.⁴ Estos cambios en el sonido precedente son irrelevantes para la tarea de discriminación, pero son considerados distractores. A este tipo de tarea se le denomina visual-auditiva.

Por su parte, el grupo de Schröger et al.^{23,31} ha desarrollado una tarea similar, aunque en su caso las características distractoras (no relevantes) y las relevantes a la tarea son de la misma modalidad sensorial. En estos paradigmas, los sujetos deben discriminar los estímulos en alguna característica (por ejemplo la duración: sonidos cortos vs. largos). Igual que en el caso anterior, los dos niveles de la característica relevante del estímulo se presentan con la misma probabilidad a lo largo de toda la prueba. Eventualmente, de manera infrecuente y aleatoria, se presentan estímulos a discriminar por la característica relevante, pero que cambian en otra característica física (por ejemplo, el tono o el volumen) y que, aún siendo irrelevante para la tarea, se presumen distractores.²³ A esta tarea se le denomina auditiva-auditiva. La ventaja de esta última tarea unimodal es que las características relevantes y las distractoras se encuentran en un mismo tipo de estímulo, permitiendo así una mejor estimación de la distracción y eliminando la posibilidad de un efecto sensorial combinado.³¹

Independientemente del tipo de tarea que se elija, el registro obtenido, denominado potencial de distracción, es

complejo y resulta de sustraer al promedio de la respuesta registrada ante la estimulación distractora, el promedio de la registrada ante la estimulación típica.¹²

El potencial de distracción muestra una respuesta trifásica constituida por un componente de polaridad negativa, uno de polaridad positiva y una fase final prolongada también negativa. Cada una de estas ondas, con generadores cerebrales distintos, coinciden con las fases del modelo de atención involuntaria: **a)** la onda negativa de disparidad o negatividad de comparación (MMN, por sus siglas en inglés, mismatch negativity), correspondiente a la detección del cambio en el contexto auditivo; **b)** la onda P3a, asociada con el cambio de la atención y **c)** la negatividad de reorientación (RON, por sus siglas en inglés, reorientation negativity), que representa la reorientación de la atención hacia la tarea principal luego de darse la distracción. Este componente de tres fases (Figura 1) se ha observado independientemente de **a)** la característica física del estímulo auditivo utilizado como distractor, ya sea el cambio en frecuencia, duración o intensidad,^{26,39} y **b)** la modalidad sensorial del estímulo relevante, ya sea auditivo o visual.⁴¹

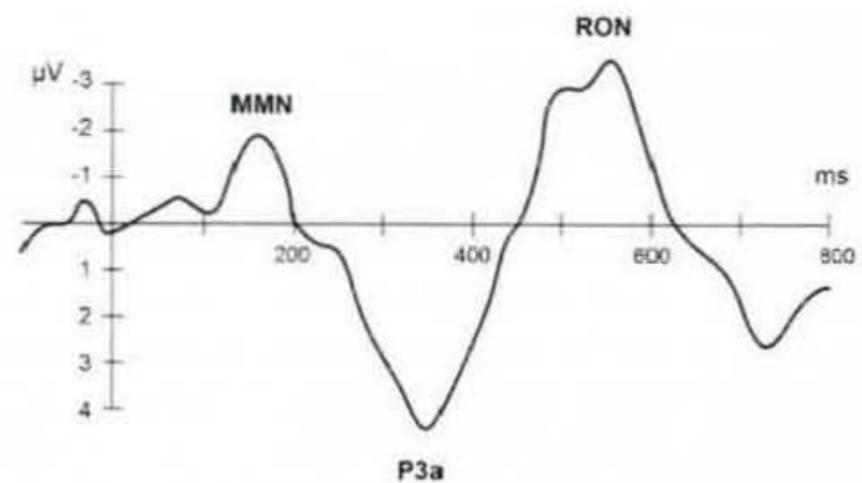


Figura 1: Potencial trifásico de distracción, resultante de restar de la actividad correspondiente a los estímulos infrecuentes la actividad correspondiente a los estímulos frecuentes. Se observa la MMN, la P3a y la RON. La ilustración corresponde a la derivación Fz del sistema 10/20(36).

La onda negativa de disparidad (MMN)

La MMN es una onda negativa que representa la detección pre-atencional de desviaciones moderadas respecto a un contexto auditivo estándar, que aparece en regiones fronto-centrales y con máxima amplitud entre los 150 y 250 ms luego de la aparición del estímulo.^{42,43} Este componente se genera con la presentación de estímulos auditivos extraños (de baja probabilidad) caracterizados por cambios físicos en relación a los estímulos estándar repetitivos, como por ejemplo tono, intensidad, duración o localización espacial, como se mencionó antes.^{6,21,42,44} La amplitud de la MMN se reduce en función de la magnitud del estímulo dispar.^{45,46} Si bien la MMN es generada en paradigmas con estímulos relativamente simples, se ha observado que puede generarse utilizando estímulos más complejos, como tono de voz,^{42,47} violaciones de regla en

cuanto a secuencias de tonos en descenso^{30,48} e incluso ante la ausencia del estímulo.³⁰

La MMN es hasta el momento el principal correlato neurofisiológico del procesamiento auditivo a nivel cortical³⁰ y ha permitido estudiar la percepción y la memoria auditiva inmediatas, así como los procesos de atención que controlan el acceso de las entradas sensoriales auditivas a un procesamiento consciente a nivel perceptual y mnésico.²⁸ Por lo general, la MMN se presenta independientemente de que se dirija atención o no a los estímulos y se ha detectado en pacientes en coma, por lo que se considera una representación del procesamiento pre-consciente del sonido a nivel cortical.⁴⁶

La MMN es uno de los pocos componentes dentro de los PREs cuyos generadores neurales se conocen con relativa seguridad a partir de estudios con magnetoencefalografía (MEG),⁴⁹ registro intracraneal,⁵⁰ imagen por resonancia magnética funcional (IRMf)⁵¹ y tomografía por emisión de positrones (TEP).⁵² Éstos consisten en **a)** un generador bilateral a nivel de corteza temporal superior y **b)** un generador frontal de predominio derecho.^{53,55} Se cree que el generador temporal superior está asociado con la detección del cambio pre-atencional, mientras que el generador frontal se relaciona mayormente con la el cambio de la atención de forma involuntaria.^{4,30,55}

Se cree que la MMN, generada como resultado de la comparación no coincidente entre el estímulo aferente y la representación sensorial del entorno acústico, actúa como señal disparadora de un proceso de conmutación de la atención, que se activa cada vez que un nuevo estímulo genere un cambio en el entorno y que pudiera resultar potencialmente relevante.^{21,22} Esta hipótesis está apoyada por el hallazgo de que la activación frontal propia de la MMN se presenta retrasada respecto a la activación temporal superior.^{55,56} Adicionalmente, en otros estudios se ha reportado que la administración de etanol disminuye la amplitud de la MMN prefrontal en comparación con la temporal, y esto a su vez se asocia con una disminución en la distracción provocada por estímulos auditivos infrecuentes en una tarea de tipo auditivo-visual.⁵⁷ Por otra parte, se ha demostrado una modulación dopaminérgica y serotoninérgica sobre la MMN en paradigmas de atención involuntaria.^{58,59} Por último, la participación de la MMN en el proceso de la atención se ha visto apoyada por los hallazgos que sugieren que, bajo ciertas condiciones, suele acompañarse de una reacción del SN autónomo típica de la respuesta de orientación.⁶⁰

El cambio en el contexto auditivo no siempre genera distracción o cambio de la atención, lo cual puede deberse a que la tarea relevante sea muy demandante en términos cognitivos,^{61,62} a que la excitabilidad de la MMN esté disminuida por sustancias como el alcohol, como se dijo antes,⁵⁷ o a que el sujeto sea capaz de predecir la ocurrencia de los estímulos distractores.⁶³ No obstante, en

términos del modelo de atención involuntaria, la MMN representa la primera fase de detección de cambio.

La onda P3a

La P3a se genera por la introducción de estímulos extraños e irrelevantes o distractores respecto a la secuencia de estímulos que el sujeto está atendiendo. El componente P3a debe distinguirse del clásico componente P300 o P3b evocado por estímulos extraños o infrecuentes pero relevantes para la tarea que realiza el sujeto. La latencia de la P3a es más corta (entre 250 y 350 ms) que la de la P3b (de 300 a 500 ms) y su distribución tiende a ser fronto-central, mientras que la P3b se presenta más definida a nivel centroparietal.^{21,64} Otra característica de la P3a es que tiende a presentar una habituación relativamente temprana, disminuyendo su amplitud conforme el estímulo pierde la propiedad novedosa.⁶⁵ En paradigmas de atención involuntaria se ha observado que la P3a consta de dos fases diferenciales.^{29,38} Una fase inicial, que tiene una latencia de 220-320 ms, con una distribución bilateral central y es independiente de manipulaciones sobre la atención.⁶⁶ La segunda fase aparece entre 300 y 400 ms, es de distribución fronto-central derecha y es modulada por este tipo de manipulaciones.^{4,29}

No obstante las características topográficas distintas de cada uno de estos componentes, así como las condiciones experimentales particulares para la obtención de cada uno, la teoría de la P3 considera, en general, que ambos representan la actualización del contexto sensorial en la memoria de trabajo. Luego del procesamiento sensorial inicial, se genera una comparación entre el evento entrante y los estímulos previos, que a diferencia de la detección automática, requieren un proceso de atención, consciente.⁶⁷ Lo anterior se ve confirmado por los hallazgos de que la amplitud de la P3a se ve determinada por el grado de novedad del estímulo, así como por la imposibilidad de predecir su llegada (24). Adicionalmente, la dificultad de la tarea relevante tiene influencia sobre la latencia de la P3a, haciéndola mayor si los recursos de atención requieren un esfuerzo cognitivo importante.⁶⁷ Cabe mencionar que la P3a es independiente de la modalidad sensorial que se utilice en la tarea para su obtención.⁶⁸

Los generadores neurales de la P3a se han propuesto en gran medida a partir de los hallazgos en pacientes con lesiones cerebrales. Los pacientes con lesiones frontales muestran una disminución en la amplitud de la P3a,^{69,71} al igual que pacientes con lesiones hipocampales focales.⁷² También se ha encontrado que la P3a depende de la integridad de las vías que unen a la corteza frontal con la parietal⁷³ y que puede existir una contribución del giro medial frontal⁷⁴ y de la corteza del cíngulo.⁷⁵ A partir de lo anterior, se deduce que la P3a es producto de la detección, por parte

del lóbulo frontal, de estímulos irruptores o distractores potencialmente relevantes que logran capturar la atención.⁷⁴ Esto se corrobora con estudios con IRMF que muestran un control frontal sobre la estimulación novedosa.^{71,76}

Los sistemas de neurotransmisión involucrados en la generación de la P3a no son del todo claros,⁷⁷ aunque se propone a la dopamina como el principal, dado que se ha demostrado una amplitud muy disminuida en la enfermedad de Parkinson,^{78,79} una modulación de su amplitud por la sulpirida, un antagonista dopaminérgico⁸⁰ y una disminución en la amplitud de niños con riesgo elevado de presentar alcoholismo, los cuales también muestran alteraciones genéticas relacionadas con la producción de dopamina.⁸¹

Varios autores han propuesto que el componente P3a está relacionado con los mecanismos de la atención involuntaria y, en particular, que su generación podría representar un correlato electrofisiológico de la respuesta de orientación (RO).^{21,64} De acuerdo con Escera et al.²¹ esta asociación se fundamenta en su aparición ante estímulos novedosos, la localización frontal de sus generadores⁸² y el incremento en el tiempo de reacción a estímulos blanco que van precedidos por sonidos novedosos en el oído no atendido.⁸³ Adicionalmente Gaeta et al.⁸⁴ demostraron que la P3a refleja el cambio de la atención o respuesta de orientación, a diferencia de la MMN. Igualmente, Knight⁷² y Lytinen et al.⁶⁰ encontraron una asociación entre la P3a y la respuesta de conductancia de la piel. De acuerdo con Escera et al.³⁹ la asociación de la P3a con la RO se ve reforzada por la modulación de la atención sobre la P3a, junto con la disminución en amplitud que se observa en este componente con la repetición del estímulo que lo activa, especialmente en regiones frontales.^{64,82} Por tanto, el potencial P3a sería una señal electrofisiológica del "puente" entre los procesos cerebrales relacionados con la detección pre-consciente de estímulos cambiantes, representados por la MMN, y la refocalización consciente de la atención dirigida hacia esos estímulos.

La negatividad de reorientación (RON)

Luego de la distracción generada por un estímulo novedoso, y el consecuente cambio de la atención, es igualmente importante reorientar los procesos cognitivos a la tarea original.²¹ En caso de que el estímulo distractor sea irrelevante, la P3a es seguida por el componente negativo RON, entre los 400 y 700 ms después de la presentación del estímulo en adultos^{32,41} y localizada en áreas fronto-centrales.²³ Schröger y Wolff⁴⁰ encontraron que este componente se presentaba bajo condiciones en las cuales los participantes debían discriminar entre sonidos largos y cortos independientemente de su frecuencia, pero no cuando las desviaciones en frecuencia eran relevantes

para la tarea ni cuando los estímulos auditivos eran ignorados. La P3a y la RON tampoco se presentan si el estímulo distractor se indica antes de su presentación.⁶³ Se ha encontrado que la amplitud de la P3a y la RON dependen en gran medida de la diferencia entre el estímulo frecuente y el distractor.⁸⁵ A partir de lo anterior, se sugiere que la RON refleja la reorientación o reenfoque de la atención a la tarea original.^{23,32,38} Adicionalmente, se reporta que la RON aparece con la misma distribución topográfica independientemente de la modalidad sensorial de la tarea de distracción⁸⁶ y del intervalo que se dé entre el estímulo distractor y el estímulo relevante, en el caso de las tareas auditivo-visual.³⁸ Lo anterior indica que, al estar ligada a la tarea relevante y no a los estímulos irrelevantes, la RON puede ser considerada como un indicador efectivo del proceso cerebral de reorientación de la atención tras la distracción.³⁸

Escera et al.³⁸ sugieren que la RON es la suma de dos subcomponentes: uno ligado temporalmente al inicio del estímulo distractor y el otro al inicio del estímulo relevante. No obstante, esta observación aplica para paradigmas en los cuales ambos estímulos constituyen entidades separadas, como los paradigmas auditivo-visual, pero no cuando las características relevantes y distractoras pertenecen a un mismo tipo de estímulo.

En paradigmas *oddball* pasivos se ha descrito, en niños, un componente negativo tardío: el LDN (por sus siglas en inglés, late difference negativity),⁸⁷ considerado como homólogo a la RON⁸⁸ o reflejo de un procesamiento superior del cambio auditivo.^{26,89} Dadas las características de RON, éste componente puede ser considerado como la representación electrofisiológica de la tercera fase del modelo de atención involuntaria.

A diferencia de la MMN y la P3a, la RON se ha investigado considerablemente menos en lo relativo a sus generadores neurales y los sistemas de neurotransmisión involucrados con ella. La investigación neuropsicológica muestra que los sujetos con alteraciones del lóbulo frontal tienden a presentar dificultades en la atención sostenida y, por ende, se distraen con mayor facilidad.^{20,90,91} Lo anterior coincide con la distribución frontal de la RON. En cuanto a los neurotransmisores relacionados, se ha encontrado una modulación dopaminérgica sobre la RON. La ingestión aguda de etanol, por ejemplo, reduce significativamente la distracción en términos conductuales,⁹² mientras que su utilización crónica produce el efecto contrario.^{93,94} También se ha reportado que la administración de haloperidol, un antagonista dopaminérgico, tiene efectos en la modulación de las amplitudes de la P3a y la RON.⁹⁵ La Figura 2 resume esquemáticamente el modelo de tres fases de la atención involuntaria y sus correlatos electrofisiológicos.

Se sabe que la relación MMN-P3a-RON no es necesariamente constante. Si bien el aumento en la magnitud del

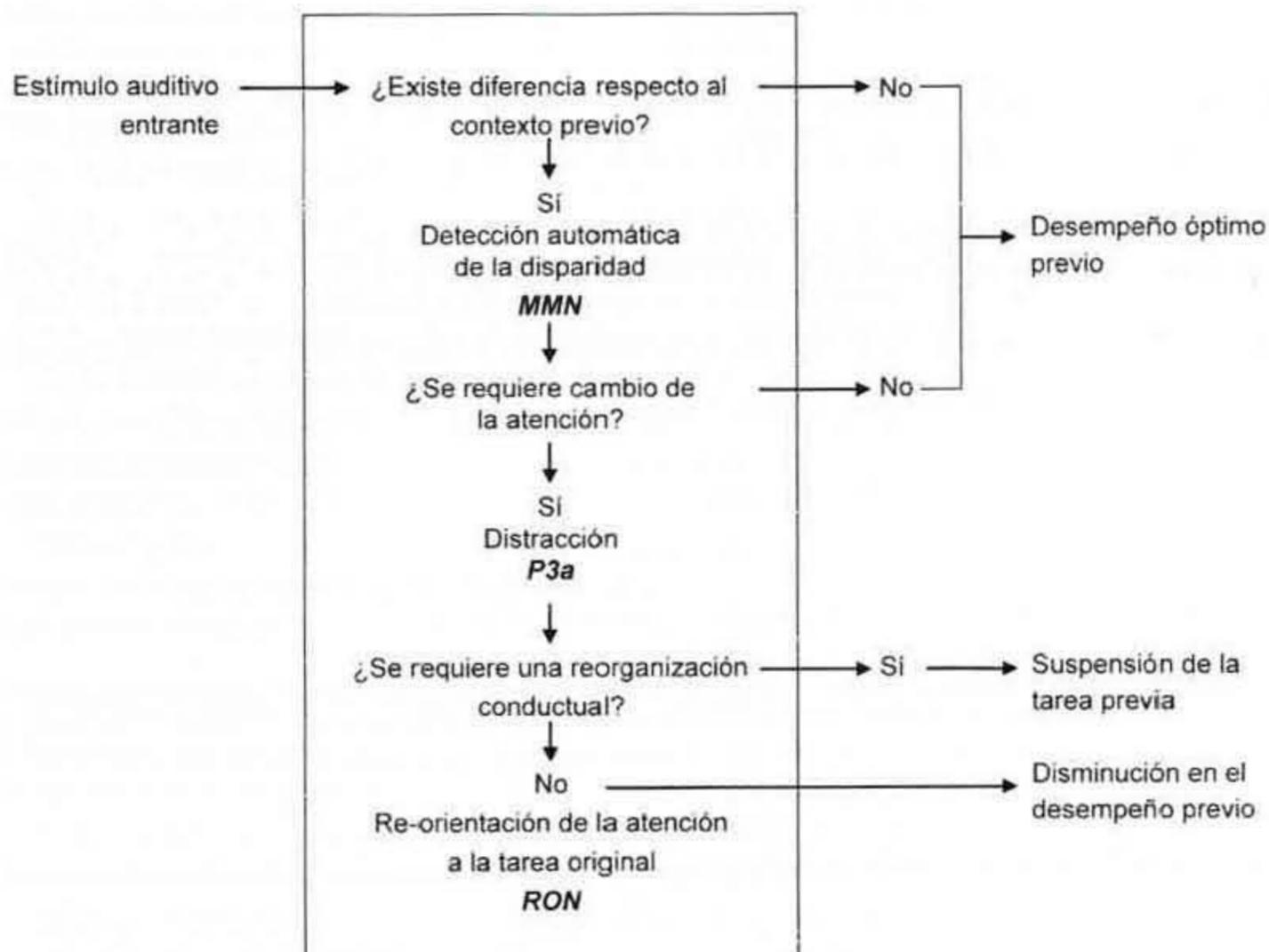


Figura 2. Modelo de atención involuntaria y sus correlatos electrofisiológicos

distractor y el aumento en la secuencia de estímulos frecuentes previos a un distractor devienen en una mayor amplitud de los tres componentes,^{96,97} varios estudios han mostrado que existe cierto nivel de independencia entre ellos. Mientras que la MMN tiende a ser estable o a presentar una saturación en amplitud ante manipulaciones sobre el distractor o sobre el nivel de esfuerzo requerido sobre la tarea relevante, la P3a y la RON muestran cambios en su amplitud en función de dichas manipulaciones.^{41,98} Como se mencionó anteriormente, la P3a y la RON pueden ser suprimidas, no así la MMN, si se previene al sujeto sobre la aparición del estímulo distractor.⁶³ De acuerdo con Schröger,¹⁴ la explicación a esto es que es posible modular, mediante la demanda de la tarea primaria o relevante, el umbral de distracción respecto al cual la irrupción bottom-up de los estímulos distractores puedan o no producir el cambio de la atención.

La atención involuntaria a lo largo de la edad

La información proporcionada por el potencial de distracción en relación con el proceso de atención involuntaria permite la valoración de esta función con una resolución temporal en el orden de milisegundos, y por tanto, la identificación del momento a lo largo del desarrollo en el que aparecen los diferentes componentes del potencial (captura-orientación-reorientación).

En cuanto a la aparición de los componentes a lo largo del desarrollo, se sabe que la edad juega un factor decisivo. Se ha observado que la MMN y la P3a tienden a disminuir

con el crecimiento.^{99,101} Ante paradigmas de distracción, los niños pueden mostrar amplitudes en la P3a similares a los adultos,⁸⁸ pero no en la RON, la cual tiende a aumentar con el inicio de la pubertad. En adultos mayores, la MMN tiende a ser menor en amplitud en comparación con sujetos jóvenes,^{102,103} al igual que la P3a, la cual tiende además a aumentar su latencia.^{67,104}

En el caso de la atención involuntaria se demostró, en un paradigma auditivo-visual, una mayor distracción en sujetos mayores en comparación con jóvenes.²⁶ No obstante, la distracción aumentada no ha podido ser generalizada a toda la población adulta mayor.^{26,105} En un estudio realizado por Horváth et al.²⁶ en el que compararon estos componentes en niños, adultos jóvenes y adultos mayores, se encontraron similitudes en los tres grupos en la capacidad de detección automática del cambio (MMN) pero no en los procesos subsecuentes (P3a y RON). Los adultos mayores se caracterizaron por un cambio en la atención más lento en comparación con los otros dos grupos, aunque mantuvieron una capacidad de reorientación similar a la de los adultos jóvenes, siendo ambos grupos mejores en esta habilidad en comparación con los niños. Lo anterior indica que el proceso de atención involuntaria no sigue un curso unidireccional a lo largo del desarrollo: mientras que la detección automática de cambio aparece tempranamente y se mantiene a lo largo del tiempo, el umbral de cambio atencional durante la juventud y vuelve a disminuir con

el envejecimiento. La capacidad de reorientación aparece más tardíamente pero se mantiene con el paso del tiempo.

Alteraciones de la atención involuntaria en poblaciones clínicas

Además de los cambios normales asociados con la edad, la atención se ve afectada comúnmente por la presencia de padecimientos neurológicos y psiquiátricos. La participación de la atención en los diferentes procesos cognitivos implica que un déficit en su funcionamiento puede tener efectos importantes a nivel neuropsicológico, laboral y social, conllevando al deterioro del paciente en diferentes áreas.³ De esta forma, la valoración clínica de esta función representa información valiosa para ampliar el conocimiento acerca de la dimensión cognitiva de los padecimientos neurológicos, las alternativas de intervención neuropsicológica en caso de déficit y la evolución del deterioro en diferentes padecimientos.

La utilidad en investigación clínica de la valoración de la atención involuntaria ha quedado demostrada en diferentes poblaciones clínicas, aunque no son muchos los estudios realizados en este ámbito. En una investigación realizada en pacientes con traumatismo craneoencefálico¹⁰⁶ en donde se evaluó la MMN y la P3b se encontró una amplitud disminuida de ambos componentes. Los autores concluyeron que existía una capacidad disminuida para detectar cambios en el entorno sensorial en este tipo de pacientes.

También se han encontrado alteraciones en la atención involuntaria en sujetos alcohólicos.^{107,108} Aún cuando la ejecución en pruebas neuropsicológicas de este tipo de pacientes puede ser normal, la queja subjetiva de falta de concentración que reportan usualmente quedó evidenciada por una mayor amplitud de la P3a y una ausencia de la RON. Lo anterior se interpretó como una tendencia a una distracción mayor y una capacidad disminuida para reorientar la atención.

La distracción aumentada también se ha reportado electrofisiológicamente en niños con Trastorno por Déficit de Atención, quienes presentaron una amplitud disminuida en la P3a y en la LDN (análoga a la RON en adultos).¹⁰⁹

Los estudios anteriores muestran que la investigación electrofisiológica de la atención involuntaria en poblaciones clínicas permite revelar alteraciones incluso en ausencia de concomitantes conductuales patológicas, proporcionando índices sutiles de alteraciones subclínicas que pueden no manifestarse en las valoraciones neuropsicológicas o neurorradiológicas.³⁹ Prácticamente la totalidad de las pruebas neuropsicológicas que exploran atención requieren de la participación activa del sujeto y, por tanto, valoran sólo el componente voluntario de esta función superior (para un compendio de éstas, véase Lezak.⁹¹ De acuerdo con Escera et al,³⁹ estas pruebas son adecuadas para mostrar una alteración del control de es-

tímulos relevantes, pero no permiten obtener un índice de daño (por defecto o por exceso) en la reorientación pasiva de la atención. Por otra parte, el reconocimiento temprano de un déficit en esta función puede contribuir en el diseño de esquemas de rehabilitación neuropsicológica.

Conclusiones

A lo largo de esta revisión se han resumido las características electrofisiológicas de la atención involuntaria, la cual comprende al menos una triada de procesos relativamente independientes aunque complementarios, correspondientes a la detección automática de la disparidad de un estímulo respecto a un contexto sensorial dado, un cambio de la atención consecuente con la correspondiente asignación de recursos cognitivos al estímulo novedoso y, finalmente, una reorientación del foco atencional a la tarea que se llevaba a cabo originalmente.

Esta revisión se propuso destacar a la atención involuntaria como una función cognitiva determinante para una adaptación conductual adecuada y cuyo déficit puede representar implicaciones neuropsicológicas importantes para el paciente neurológico.

El estudio de la atención involuntaria permite completar el cuadro de alteraciones cognitivas de los padecimientos neurológicos y/o psiquiátricos, así como dar seguimiento a esta función después de procedimientos de intervención, o por otro lado, durante el deterioro propio de los padecimientos neurodegenerativos. Se propone, por lo tanto, que en investigaciones futuras se considere el estudio de esta función en diferentes poblaciones clínicas. Igualmente, se sugiere identificar aquellas funciones cognitivas, valoradas mediante pruebas neuropsicológicas, que se relacionen con los componentes electrofisiológicos asociados con la atención involuntaria. De acuerdo con los resultados de las investigaciones mencionadas anteriormente, es probable que un fallo en la detección automática de estímulos potencialmente relevantes tenga un impacto sobre otras habilidades de tipo voluntario, especialmente aquellas relacionadas con el lóbulo frontal. Estas asociaciones podrían dar cuenta de la interacción e interdependencia entre los mecanismos top-down y los bottom-up, aumentando la comprensión acerca de los procesos excitatorios e inhibitorios que conforman el proceso de la atención.

Referencias

1. Posner M, Petersen S. The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci* 1990; 13(25-42).
2. Bench C, Frith C, Grasby P. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 1993; 31:907-922.
3. Estévez-González A, García-Sánchez C, Junqué C. La atención: una compleja función cerebral. *Rev de Neurol* 1997; 25(148):1989-1997.
4. Escera C, Alho K, Schröger E, Winkler I. Involuntary at-

- attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol* 2000; 5:151-166.
5. Broadbent D. Perception and communication. Nueva York: Pergamon Press, 1958.
 6. Näätänen R. Attention and brain function. Erlbaum: Hillsdale, 1992.
 7. Corsi M. Atención y sueño, en *La atención y sus alteraciones*, González-Garrido, A and Ramos-Loyo, J, Editors.: Mexico City:Manual Moderno, 2006.
 8. Coull J. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol* 1998; 55:343-361.
 9. Meneses S. Mecanismos de la atención: una aproximación electrofisiológica, en *La atención y sus alteraciones*, González, A and Ramos, J, Editors.: México:Manual Moderno, 2006.
 10. Mesulam M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981; 10:309-325.
 11. Mirsky A. Behavioral and psychophysiological markers of disordered attention. *Environ Health Pers* 1987; 74:191-199.
 12. Escera C. Evaluación de disfunciones neurocognitivas con potenciales evocados. *Rev Psiquiatr Fac Med Bar* 2002; 29(6):362-373.
 13. Sokolov E. Perception and the conditioned reflex. Oxford, UK: Pergamon, 1963.
 14. Schröger E. On the detection of auditory deviations: a pre-attentive activation model. *Psychophysiology* 1997; 34:245-257.
 15. Coren S, Ward L, Enns J. Sensación y percepción. 2001, Mc Graw Hill: Mexico City.
 16. Rains D. Principios de neuropsicología humana. México: McGraw Hill, 2004.
 17. Rohrbaugh J. The orienting reflex: performance and central nervous system manifestations, en *Varieties of attention*, Parasuram, R and Davies, D, Editors.: Orlando:Academic Press, 1984.
 18. Sokolov E. The neuronal mechanisms of the orienting reflex, en *Neuronal mechanisms of the orienting reflex*, Sokolov, E and Vinogradova, O, Editors.: New York:Wiley, 1975.
 19. Donchin E. Surprise!...surprise? *Psychophysiology* 1981; 18:493-513.
 20. Luria A. Atención y memoria. España: Fontanella, 1975.
 21. Escera C. Mecanismos cerebrales de la reorientación atencional involuntaria: potencial de disparidad (MMN), NI y P3a. *Psicothema* 1997; 9:555-68.
 22. Näätänen R. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behav Brain Sci* 1990; 13:281-288.
 23. Schröger E, Wolff C. Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials. *Neuroreport* 1998; 9:3355-3358.
 24. Friedman D, Cycowicz Y, Gaeta H. The novelty P3a: an event related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001; 25:355-373.
 25. Polich J, Criado J. Neuropsychology and neuropharmacology of the P3a and P3b. *Int J Psychophysiol* 2006; 60:172-185.
 26. Horváth J, Czigler I, Birkás E, Winkler I, Gervai J. Age-related differences in distraction and reorientation in an auditory task. *Neurobiology* 2007; In press.
 27. Winkler I, Karmos G, Näätänen R. Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Res* 1996; 742:239-253.
 28. Näätänen R, Winkler I. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol. Bull.* 1999; 125:826-859.
 29. Escera C, Alho K, Winkler I, Näätänen R. Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *J Cogn Neurosci* 1998; 10:590-604.
 30. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol* 2007; 118:2544-2590.
 31. Schröger E, Giard M, Wolff C. Auditory distraction: event related potential and behavioral indices. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1450-1460.
 32. Munka L, Berti S. Examining task-dependencies of different attentional processes as reflected in the P3a and reorienting negativity components of the human event-related brain potential. *Neurosci Lett* 2006; 396:177-181.
 33. Luck S, Woodman G, Vogel E. Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci* 2000; 4(11):432-440.
 34. Luck S. An introduction to event-related potential technique. Londres: The MIT Press, 2005.
 35. Rugg M, Coles M. Electrophysiology of mind. Nueva York: Oxford University Press, 1995.
 36. Jasper H. The ten-twenty electrode system for the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10:371-375.
 37. Hillyard S, Kutas M. Electrophysiology of cognitive processing. *Annu Rev Psychol* 1983; 34:590-604.
 38. Escera C, Yago E, Alho K. Electrical responses reveal the temporal dynamics of brain events during involuntary attention switching. *Eur J Neurosci* 2001; 14:877-883.
 39. Escera C, Corral M, Yago E. An electrophysiological and behavioral investigation of involuntary attention towards auditory frequency, duration and intensity changes. *Cogn Brain Res* 2002; 14:325-332.
 40. Schröger E, Wolff C. Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: a new distraction paradigm. *Cogn Brain Res* 1998; 7:71-87.
 41. Berti S, Schröger E. Working memory controls involuntary attention switching: evidence from an auditory distraction paradigm. *Ann Neurol* 2003; 7:329-335.
 42. Näätänen R, Alho K. Mismatch negativity- the measure of central sound representation accuracy. *Audiol Neurootol* 1997; 2:341-353.

43. Picton T, Alain C, Otten L, Ritter W, Achim A. Mismatch negativity: different water in the same river. *Audiol Neurootol* 2000; 5:111-139.
44. Escera C, Grau C. Short-term replication for the mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100:549-554.
45. Amenedo E, Escera C. The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioral perception. *Eur J Neurosci* 2000; 12:2570-2574.
46. Kok A. Age-related changes in involuntary and voluntary attention as reflected in components for the event-related potential (ERP). *Biol Psychol* 2000; 54:107-143.
47. Dehaene-Lambertz G. Electrophysiological correlates of categorical phoneme perception in adults. *Neuroreport* 1997; 8:919-924.
48. Tervaniemi M, Saarinen J, Paavilainen P, Danilova N, Näätänen R. Temporal integration of auditory information in sensory memory as reflected by the mismatch negativity. *Biol Psych* 1994; 38:157-167.
49. Sams M, Kaukoranta E, Hämäläinen M, Näätänen R. Cortical activity elicited by changes in auditory stimuli: different sources for the magnetic N100m and mismatch responses. *Psychophysiology* 1991; 1991(28):21-29.
50. Rosburg T, Trautner P, Dietl T, Korzyukov O, Boutros N, Schaller C. Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain* 2005; 128:819-828.
51. Rinne T, Degerman A, Alho K. Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *Neuroimage* 2005; 26:66-72.
52. Müller B, Jüptner M, Jentzen W, Müller S. Cortical activation to auditory mismatch elicited by infrequent deviant and complex novel sounds: a PET study. *Neuroimage* 2002; 17:231-239.
53. Alho K, Woods D, Algazi A, Knight R, Näätänen R. Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91:353-362.
54. Baldeweg T, Williams J, Gruzelier J. Differential changes in frontal and sub-temporal components of mismatch negativity. *Int J Psychophysiol* 1999; 33:143-148.
55. Rinne J, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, Solin O. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease: a [¹⁸F]-fluorodopa PET study. *Arch Neurol* 2000; 57:470-475.
56. Kwon J, Youn T, Park H, Kong S, Kim M. Temporal association of MMN multiple generators: high density recordings (128 channels). *Int Cong Ser* 2002; 1232:335-338.
57. Jääskeläinen I, Alho K, Escera C, Winkler I, Sillanauke P, Näätänen R. Effects of ethanol and auditory distraction on forced choice reaction time. *Alcohol* 1996; 13:153-156.
58. Kähkönen S, Ahveninen J, Pekkonen E, Kaakkola S, Huttenen J, Ilmoniemi R, et al. Dopamine modulates involuntary attention shifting and reorientation. An electromagnetic study. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1894-1902.
59. Kähkönen S, Mäkinen V, Jääskeläinen I, Pennanen S, Liesivuori J, Ahveninen J. Serotonergic modulation of mismatch negativity. *Psychiatry Res: Neuroimag* 2005; 138:61-74.
60. Lyytinen H, Blomberg A, Näätänen R. Event-related potentials and autonomic responses to a change in unattended auditory stimuli. *Psychophysiology* 1992; 29:523-534.
61. Harmony T, Bernal J, Fernández T, Silva-Pereyra J, Fernández-Bouzas A, Marosi E, et al. Primary task demands modulate P3a amplitude. *Cogn Brain Res* 2000; 9:53-60.
62. Restuccia D, Della Marca G, Marra C, Rubino M, Valeriani M. Attentional load of the primary task influences the frontal but not the temporal generators of the mismatch negativity. *Cogn Brain Res* 2005; 25:891-899.
63. Sussman E, Winkler I, Schröger E. Top-down control over involuntary attention switching in the auditory modality. *Psychon Bull Rev* 2003; 10:630-637.
64. Courchesne E, Hillyard S, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance, and the visual evoked potentials in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 39:131-143.
65. Fabiani M, Friedman D. Changes in brain activity patterns in aging: The novelty oddball. *Psychophysiology* 1995; 32:579-594.
66. Núñez-Peña M, Corral J, Escera C. Potenciales evocados cerebrales en el contexto de la investigación psicológica: una actualización. *Anu Psicol* 2004; 35(1):3-21.
67. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin neurophysiol* 2007; 118:2128-2148.
68. Knight R. Evoked potential studies of attention capacity in human frontal lobe lesions, in *Frontal lobe function and dysfunction*, Levin, H, Eisenberg, H, and Benton, A, Editors.: Nueva York:Oxford University Press, 1991p. 139-153.
69. Knight R. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59:9-20.
70. Knight R, Grabowecky M, Scabini D. Role of human prefrontal cortex in attention control. *Adv Neurol* 1995; 66:21-34.
71. Daffner K, Mesulam M, Seinto L, Acar D, Calvo V, Faust Rea. The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. *Brain* 2000; 123:927-939.
72. Knight R. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 1996; 383:256-259.
73. Yamaguchi S, Knight R. Effects of temporal-parietal lesions on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 78:50-55.
74. McCarthy G, Luby M, Gore J, Goldman-Rakic P. Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by fMRI. *Neurophysiol* 1997; 77:1630-1634.
75. Menon V, Ford J, Lim K, Glover G, Pfefferbaum A. Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport* 1997; 8:3029-3037.
76. Swasono S, Machado L, Knight R. Predictive value of novel stimuli modifies visual event-related potentials

- and behavior. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:29-39.
77. Hansenne M. The P300 cognitive event-related potential. II. Individual variability and clinical application in psychophysiology. *Neurophysiol Clin* 2000; 30:211-231.
 78. Stanzione P, Fattaposta F, Guiunti P. P300 variations in Parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80:446-453.
 79. Trenkwalder C, Winkelmann J. Pathophysiology of the restless legs syndrome, in *Sleep and movement disorders*, Chocroverty, S, Hening, W, and Walters, A, Editors.: Philadelphia: Butterworth/Heinemann, 2003p. 322-332.
 80. Takeshita S, Ogura C. Effect of the dopamine D2 antagonist sulpiride on event-related potentials and its relation to the law of the initial value. *Int J Psychophysiol* 1994; 16:99-106.
 81. Hill S, Locke J, Zezza N, Kaplan B, Neiswanger K, Steinhauer S. Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biol Psych* 1998; 43:40-51.
 82. Friedman D, Simpson G. ERP amplitude and scalp distribution to target and novel events: effects of temporal order in young, middle-aged and older adults. *Cogn Brain Res* 1994; 2:49-63.
 83. Grillon C, Courchesne E, Ameli R, Geyer M, Braff D. Increased distractibility in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 47:171-179.
 84. Gaeta H, Friedman D, Ritter W, Cheng J. An event-related potential evaluation of involuntary attentional shifts in the young and elderly. *Psychol Aging* 2001; 16:55-68.
 85. Yago E, Escera C, Alho K, Giard M. Cerebral mechanisms underlying orienting of attention towards auditory frequency changes. *Neuroreport* 2001; 12:2583-2587.
 86. Berti S, Schröger E. A comparison of auditory and visual distraction effects: behavioural and event-related indices. *Cogn brain research* 2001; 10:265-273.
 87. Cheour M, Korpilahti B, Martynova O, Lang A. Mismatch negativity and late discrimination negativity in investigating speech perception and learning in children and infants. *Audiol Neuro-otol* 2001; 6:2-11.
 88. Wetzell N, Windmann A, Berti S, Schröger E. The development of involuntary and voluntary attention from childhood to adulthood: a combined behavioral and event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:2191-2203.
 89. Ceponiene R, Lepisto T, Soininen M, Aronen E, Alku P, Näätänen R. Event-related potentials associated with sound discrimination versus novelty detection in children. *Psychophysiology* 2004; 41:130-141.
 90. Luria A. Higher cortical functions in man. New York: Basic Books, 1980.
 91. Lezak M. Neuropsychological assessment, 4th ed., EUA: Oxford University Press, 2004.
 92. Jääskeläinen I, Varonen R, Näätänen R, Pekkonen E. Decay of cortical pre-attentive sound discrimination in middle aged. *Neuroreport* 1999; 10:123-126.
 93. Ahveninen J, Escera C, Polo M, Grau C, Jääskeläinen I. Acute and chronic effects of alcohol on preattentive auditory processing as reflected by mismatch negativity. *Audiol Neurootol* 2000; 5:303-311.
 94. Ahveninen J, Jääskeläinen I, Pekkonen E, Hallberg A, Hietanen M, Näätänen R, Schröger E, Sillanauke P. Increased distractibility by task-irrelevant sound changes in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1850-1854.
 95. Kaasinen V, Rinne J. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26:758-793.
 96. Berti S, Roeber U, Schröger E. Bottom-up influences on working memory: behavioral and electrophysiological distraction varies with distractor strength. *Exp Psychol* 2004; 51:249-257.
 97. Bendixen A, Roeber U, Schröger E. Regularity extraction and application in dynamic auditory processing sequences. *J Cog Neurosc* 2007; 19:1664-1677.
 98. Winkler I, Tervaniemi M, Schröger E, Wolf C, Näätänen R. Preattentive processing of auditory spatial information in humans. *Neurosci Letters* 1998; 242:49-52.
 99. Csépe V. On the origin and development of the mismatch negativity. *Ear Hear* 1995; 16:91-104.
 100. Lang A, Earola O, Korpilahti B, Holopainen I, Salo S, Aaltonen O. Practical issues in the clinical application of mismatch negativity. *Ear Hear* 1995; 16:118-130.
 101. Batty M, Taylor M. Visual categorization during childhood: an ERP study. *Psychophysiology* 2002; 38:482-490.
 102. Bertoli S, Smurzynski J, Probst R. Temporal resolution in young and elderly subjects as measured by mismatch negativity and a psychoacoustic gap detection task. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:396-406.
 103. Cooper R, Todd J, McGill K, Michie P. Auditory sensory memory and the aging brain: a mismatch negativity study. *Neurobiol Aging* 2006; 27:91-104.
 104. Czigler I, Pató L, Poszet E, László B. Age and novelty: event-related potentials to visual stimuli within an auditory oddball-visual detection task. *Int J Psychophysiol* 2006; 62:290-299.
 105. Madden D, Langley L. Age-related changes in selective attention and perceptual load during visual search. *Psychol Aging* 2003; 18:54-67.
 106. Polo M, Newton P, Rogers D, Escera C, Butler S. ERPs and behavioral indices of long-term preattentive and attentive deficits after closed head injury. *Neuropsychologia* 2002; 40:2350-2359.
 107. Polo M, Yago E, Gual A, Grau C, Alho K, Escera C. Abnormal activation of cerebral networks of orienting to novelty in chronic alcoholics. *Psychophysiology* 1999; 36:S90.
 108. Polo M, Escera C, Yago E, Alho K, Gual A, C G. Electrophysiological evidence of abnormal activation of the cerebral network of involuntary attention in alcoholism. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:134-146.
 109. Gumenyuk V, Korzyukov O, Escera C, Hämäläinen M, Huotilainen M, Häyrynen T, Oksanen H, Näätänen R, von Wendt L, Alho K. Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Neurosci Lett* 2005; 374(3):212-217.