

# Caracterización de la onda P300 en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia\*

Laura Gil<sup>1</sup>

Lukas Tamayo-Orrego<sup>2</sup>

Juan Diego Ramírez-Rozo<sup>2</sup>

Claudia Guerrero<sup>2</sup>

Sandra Toro<sup>2</sup>

Jorge Eduardo Duque-Parra<sup>3</sup>

Óscar H. Moscoso<sup>4</sup>

Francia Restrepo<sup>5</sup>

Alexandra Valderrama S.<sup>6</sup>

## Resumen

*Objetivo:* Evaluar la amplitud y latencia de la onda P300 en un grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. *Método:* Se seleccionó un grupo de 36 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en período de remisión y el mismo número de controles, pareados por edad y sexo, sin antecedentes de enfermedad neurológica ni psiquiátrica. Se realizaron potenciales evocados cognitivos, para obtener la amplitud y latencia de la onda P300 en todos los sujetos, con cuatro electrodos activos ubicados en F3, Fz, Cz y Pz, según el sistema electroencefalográfico 10-20. Se realizó un análisis de varianzas de medidas repetidas para evaluar las diferencias entre los grupos. *Resultados:* En todos los electrodos se obtuvo una amplitud disminuida y una prolongación de la latencia en el grupo de pacientes; las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). *Conclusiones:* Este es el primer estudio de la onda P300 en esquizofrenia realizado en una población colombiana. Se encontraron resultados similares a los reportados en otros estudios internacionales a partir de los cuales se concluye que las alteraciones de la onda P300 en pacientes con esquizofrenia se pueden considerar un endofenotipo o marcador biológico del trastorno, que podría permitir usar esta metodología en otro tipo de estudios biológicos. Sin embargo, la baja especificidad de la técnica es un

\* El estudio fue financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones y Postgrados de la Universidad de Caldas y por el Departamento de Ciencias Básicas Biológicas y el Laboratorio de Neurofisiología de la Universidad Autónoma de Manizales.

<sup>1</sup> Médica. Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Universidad Autónoma de Manizales. Grupo de Neuroaprendizaje, Universidad Autónoma de Manizales. Grupo de Neurociencia de Caldas, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

<sup>2</sup> Médico(a). Grupo de Neurociencia de Caldas, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

<sup>3</sup> MSc, PhD. Profesor asociado del Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Caldas, Coordinador del Grupo de Neurociencia de Caldas, Manizales, Colombia.

<sup>4</sup> MSc, PhD. Departamento de Ciencias Básicas Biológicas. Coordinador del Grupo de Neuroaprendizaje, Universidad Autónoma de Manizales, Manizales, Colombia.

<sup>5</sup> Médica fisiatra. PhD. Jefa del Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Universidad Autónoma de Manizales. Grupo de Neuroaprendizaje, Universidad Autónoma de Manizales, Manizales, Colombia.

<sup>6</sup> Médica psiquiatra. Departamento de Salud Mental y Comportamiento Humano, Universidad de Caldas. Directora científica, Clínica Psiquiátrica San Juan de Dios, Manizales, Colombia.

gran limitante para su utilización como prueba diagnóstica.

**Palabras clave:** amplitud, potenciales evocados, tiempo de reacción, esquizofrenia.

**Title: Characterization of P300 Wave in Colombian Patients with a Schizophrenia Diagnose**

**Abstract**

*Objective:* To assess the P300 wave amplitude and latency in a group of patients diagnosed with schizophrenia. *Methods:* A group of 36 schizophrenic patients in remission stage and the same number of healthy controls were selected, paired by age and sex, with NO personal history of neurologic disease and NO family history of psychiatric disorders. Cognitive event-related potentials were performed to obtain the P300 wave amplitude and latency, USING four active electrodes PLACED at F3, Fz, Cz and Pz, according to the 10-20 electroencephalographic system. A repeated-measures ANOVA test was used to evaluate the differences between the groups. *Results:* A decreased amplitude and a prolonged latency in all electrodes were found in the patient group. The differences were statistically significant ( $<0.05$ ). *Conclusion:* This is the first study on P300 wave in schizophrenia performed in Colombia. Similar results to those reported in other international case-control studies were found and, as such, it was concluded that the P300 wave abnormalities in patients with schizophrenia may be considered as an endophenotype, or a biological marker of this disorder that would allow using this methodology in other types of biological studies. However, the low specificity of this technique limits its use as a diagnostic test.

**Key words:** Amplitude, event-related potentials, reaction time, schizophrenia.

## Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental que afecta la cognición,

la atención, la memoria a corto plazo, la emoción, la percepción y otras esferas del comportamiento. Genera gran discapacidad desde edades tempranas, altera el funcionamiento social y familiar y conlleva altos costos para la atención sanitaria (1). Esta entidad clínica se caracteriza por dos categorías de síntomas, positivos y negativos; los primeros son aquellos de tipo psicótico, como alucinaciones y delirios; mientras que los síntomas negativos se caracterizan por deficiencias en comportamientos normales, como anhedonia, débil respuesta emocional y retraimiento social (2,3).

La etiología de este trastorno es multifactorial y actualmente el tratamiento resulta eficaz para el control de los síntomas positivos, pero insuficiente para retrasar la progresión de la enfermedad en muchos pacientes (4). La prevalencia vital de la enfermedad en Colombia es de 1,4% (5,6). Aunque esta cifra puede parecer pequeña, es importante al considerar que la esquizofrenia es el primer problema de salud pública mundial en costos económicos y de personal sanitario (7). El diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos, como el DSM-IV-TR.

Aunque se han reportado alteraciones de diversas clases, utilizadas como marcadores de la enfermedad, que reflejan múltiples tipos de disfunciones cerebrales, como disminución en el número de interneuronas, pérdida de sinapsis corticales y espinas dendríticas (1), atrofia de regiones corticales

—como el giro temporal superior, área prefrontal dorsolateral, área parietal inferior e hipocampo— (8, 9) y aumento del tamaño de los ventrículos laterales del cerebro (10), estas aproximaciones paraclínicas o no fenomenológicas a la esquizofrenia son poco prácticas o no se encuentran validadas.

Los potenciales evocados (o relacionados con eventos cognitivos) se han considerado también marcadores biológicos de la esquizofrenia. Estos son cambios en la actividad eléctrica del cerebro asociados a la percepción de estímulos físicos o a procesos cognitivos (11) y se han estudiado intensamente en los pacientes con esquizofrenia (12). Estos potenciales se registran mediante electrodos de superficie puestos sobre el cuero cabelludo y la actividad electroencefalográfica de fondo se elimina por medio de filtros especiales, al tiempo que las señales eléctricas se amplifican para poder visualizarlas (13).

En estos potenciales, la onda P300 se refiere a una onda positiva que aparece aproximadamente 300 milisegundos (ms) después de haberse provocado el estímulo, y fue descubierta por Sutton, en 1965 (14). El método más frecuente para la realización de estos potenciales es el paradigma del estímulo raro (*oddball*), en el cual el sujeto debe identificar estímulos raros (blanco) entre un grupo de estímulos frecuentes o comunes.

Ciertos componentes de los potenciales evocados no dependen

únicamente de las características físicas del estímulo, sino de la manera como se presenta este y de la atención y el procesamiento mental del sujeto. Así, esta onda representa una modificación de la actividad neuronal en relación con una operación cognitiva (15). La latencia de la onda, es decir, el tiempo que tarda en aparecer, indica indirectamente la duración de las operaciones cognitivas implicadas en el procesamiento del estímulo, mientras que la amplitud de la onda (registrada en microvoltios) muestra indirectamente el aspecto energético, esto es, la cantidad de neuronas implicadas en el proceso cognitivo (15,16).

Las funciones mentales involucradas en la generación de la onda P300 son la atención —seleccionar un estímulo blanco del tren de estímulos irrelevantes o frecuentes— y la memoria de trabajo —el sujeto debe acordarse de las características del estímulo raro y el estímulo común para poder compararlos— (13). Se considera que el componente P300 refleja la evaluación final que el sujeto hace de la información intrínseca del estímulo. Estas características permiten utilizar el registro de la onda P300 en el estudio de varias enfermedades neurológicas y mentales en las cuales están afectados los sistemas o funciones cognitivos mencionados, como las demencias o la esquizofrenia (17).

En múltiples estudios internacionales se han encontrado alteraciones específicas en la amplitud y

latencia de la onda P300 en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Estos cambios consisten, según tres metaanálisis de estudios de casos y controles, en una disminución severa de la amplitud y un retraso moderado en la latencia de la onda (18-20), aunque otros estudios aislados han encontrado un aumento en la amplitud del componente frontal de la onda (21).

La mayor parte de los estudios han evaluado las localizaciones de la línea media, especialmente los electrodos Cz y Pz, así como las localizaciones temporales y frontales; los cambios más notorios en la amplitud se han encontrado en las localizaciones temporales izquierdas (22), los cuales parecen dependientes de la dominancia hemisférica (23) y se correlacionan con la reducción del volumen del lóbulo temporal, principalmente en la zona del giro temporal medial (10). Estos cambios mencionados sólo se han descrito en estudios que han utilizado el paradigma *oddball* con la modalidad auditiva (17), hallazgo que sugiere un mayor compromiso del procesamiento de la información auditiva sobre otras modalidades sensoriales en la esquizofrenia.

Adicionalmente, se han encontrado alteraciones de esta onda en personas en riesgo de presentar el primer episodio psicótico, de modo que estas características de la onda P300 se pueden utilizar como un predictor de riesgo para el desarrollo posterior de esquizofrenia en personas con antecedentes familiares

del trastorno (12,17); por ejemplo, personas en alto riesgo de presentar un episodio psicótico de esquizofrenia tienen alteraciones de la onda P300 muy parecidas a pacientes con esquizofrenia de inicio reciente (24), lo que quiere decir que la alteración de la onda P300 puede considerarse como un marcador neurofisiológico de la esquizofrenia que aparece antes de las manifestaciones clínicas —o como un endofenotipo (12, 25)—.

En un sentido parecido, la onda P300 podría facilitar la predicción del pronóstico de la enfermedad, pues los pacientes esquizofrénicos que presentan una onda con menor amplitud tienen generalmente mayor gravedad en su sintomatología, menor respuesta al tratamiento y más pobre evolución (12,17).

La onda P300 también podría ayudar en la diferenciación de la esquizofrenia de otras enfermedades mentales, específicamente del trastorno afectivo bipolar, ya que se ha encontrado que en ambos trastornos se obtiene una amplitud de onda P300 reducida, pero con diferencias sutiles respecto a la topografía cerebral donde sea tomado el registro (26).

En resumen, el carácter de marcador del componente P300 en esquizofrenia es útil en varios sentidos: grado de vulnerabilidad de un sujeto o predictor de riesgo, presencia de la enfermedad, gravedad de la sintomatología, pronóstico y respuesta al tratamiento (12). Debido a que no se tiene conocimiento sobre estudios de este tipo en Colombia, el principal

objetivo de la presente investigación fue caracterizar la onda P300 en pacientes esquizofrénicos del área urbana de Manizales (Caldas) para determinar si en nuestra población se encuentran las mismas alteraciones descritas en la literatura mundial.

### Materiales y métodos

#### Sujetos

Se seleccionaron al azar 37 pacientes del registro de la Clínica Psiquiátrica San Juan de Dios con diagnóstico de esquizofrenia que se encontraran en período de remisión y vivieran en el área urbana de Manizales, Caldas, Colombia. El diagnóstico fue realizado por los psiquiatras de esta institución siguiendo los criterios internacionales del DSM-IV-TR. Un paciente fue excluido por presentar hipoacusia neurosensorial. Ninguno de los demás presentó signos de enfermedad neurológica.

Se estudiaron 36 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, los cuales tenían una edad media de 33,1 años, con un rango que oscilaba entre 18 y 56 años, en quienes el promedio de edad de la primera crisis fue de 20,7 años, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 12,13 años.

Además, se incluyeron 36 controles sanos pareados por sexo y edad, sin indicios de enfermedad neurológica ni enfermedad psiquiátrica. Se excluyeron aquellos controles que tuvieran como antecedente trauma craneoencefálico moderado con más de 15 minutos de inconsciencia, epilepsia o convulsiones en algún momento de la vida y antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica en primer grado de consanguinidad. Los controles presentaron una edad media de 31,8 años. En la Tabla 1 se muestran las características demográficas de la población estudiada.

Tabla 1. Caracterización demográfica y clínica de los grupos de estudio

Características	Pacientes	Controles	
Edad en años	Promedio	33,1	32,5
	Desv. estándar	11,9	12,3
	Rango	(18-56)	(17-55)
Sexo	Mujer	5,0	5,0
	Hombre	31,0	31,0
Educación en años	Promedio	10,7	13,1
	Desv. estándar	3,6	3,1
	Rango	(3-18)	(0-18)
Tiempo de evolución	Promedio	12,1	—
	Desv. estándar	11,27	
	Rango	(1-38)	
Antipsicótico	Típicos	6,0	—
	Atípicos	25,0	—
	Ninguno	5,0	—

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética Médica de la Clínica Psiquiátrica San Juan de Dios y de la Facultad de Ciencias para la Salud de la Universidad de Caldas. Todos los pacientes examinados o sus acudientes estuvieron de acuerdo con la prueba y firmaron un consentimiento informado. Al grupo de pacientes se le otorgó una ayuda económica para el desplazamiento desde su residencia hasta el Laboratorio de Neurofisiología.

#### *Pruebas neurofisiológicas*

La onda P300 se obtuvo en un equipo Cadwell™, que emplea el *software* Sierra Wave™ versión 6.033, mientras los sujetos realizaban una tarea auditiva bajo el paradigma de rareza (*oddball*), mediante estimulación baural. Se produjeron un total de 200 estímulos de tipo tono con una intensidad de 65 decibelios (dB), 50 ms de duración y 1.200 ms de intervalo interestímulo, entre los cuales había estímulos frecuentes o comunes e infrecuentes o raros. Los primeros correspondieron al 80% de los estímulos (160 tonos), con una frecuencia de 1.000 hercios (Hz); mientras los segundos fueron el 20% del total (40 tonos), con una frecuencia de 3.000 Hz, que les dota la característica distintiva. Se entrenó a los participantes para oprimir un contador cada vez que escucharan el estímulo infrecuente o raro.

El registro se dio a través de cuatro electrodos de superficie puestos, según el sistema internacional 10-20 (27), en Fz, Cz, Pz y F3. Se usó la apófisis mastoides derecha e izquierda para ubicar dos electrodos de referencia y AFz para la localización del polo a tierra. Las impedancias de todos los electrodos se mantuvieron por debajo de 5 kiloohmios (K $\Omega$ ). Se utilizaron filtros de 30 Hz de paso alto y 100 Hz de paso bajo. El *software* promedió los cambios en la actividad eléctrica para las 40 respuestas a estímulos raros y produjo un registro gráfico de la onda P300 para cada paciente.

La latencia de la onda P300 se estableció como el pico de la mayor deflexión positiva encontrada entre los 250 ms y los 700 ms, por los marcadores automáticos del *software*, corregido en algunos casos por los investigadores. La amplitud de la onda P300 se midió como la diferencia en microvoltios ( $\mu$ V) entre el pico de la onda N200 y el pico de la onda P300.

#### *Análisis estadístico*

Los resultados obtenidos, amplitudes y latencias de la onda en las cuatro localizaciones, se analizaron con el *software* Sigmaplot 9.0 de Jandel Scientific. Para el estudio de las posibles diferencias estadísticas entre los pacientes y los controles se utilizaron análisis de varianza (Anova) con medidas repetidas. A aquellos Anova que mostraron

efectos principales se les aplicaron contrastes de medias para estudiar las diferencias entre los grupos. También se analizó la correlación empleando la prueba de *t-test* para establecer las relaciones entre las variables cuantitativas obtenidas en el estudio. El nivel de significancia estadística en todas las comparaciones realizadas entre pacientes y controles se estableció en  $p < 0,05$ .

## Resultados

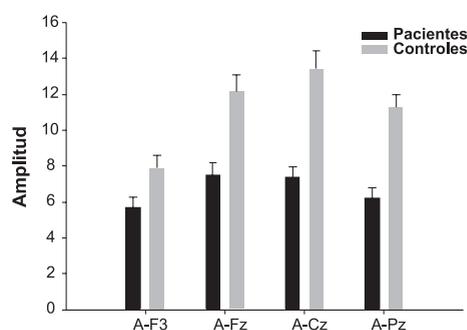
Los resultados encontrados se resumen en la Tabla 2 y se presentan como media y desviación estándar de cada uno de los ítems de los grupos evaluados.

### Amplitud

La amplitud de la onda P300 fue menor en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que en los controles sanos, en los cuatro electrodos estudiados (véase Tabla 2 para los datos por cada electrodo). Esta diferencia

fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en todas las localizaciones ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,0001$ ;  $p = 0,0000009$ , y  $p = 0,0000004$  para los respectivos F3, Fz, Cz y Pz). Aunque en el electrodo F3 la diferencia fue significativa, esta fue sustancialmente menor respecto a los demás electrodos. La Figura 1 muestra de forma gráfica estos resultados.

Figura 1. Amplitudes de la onda P300 en pacientes y controles



Se observa en el eje de las ordenadas la amplitud en  $\mu\text{V}$ , y en las abscisas, las cuatro regiones estudiadas para ambos grupos según

Tabla 2. Promedios y error estándar de latencias y amplitudes por localizaciones

	Pacientes	Controles
<b>Latencia (milisegundos)</b>	ms ( $\pm$ EE)	ms ( $\pm$ EE)
F3	378,64 ( $\pm$ 126,54)	286,77 ( $\pm$ 28,41)
Fz	373,22 ( $\pm$ 123,94)	290,18 ( $\pm$ 30,10)
Cz	368,36 ( $\pm$ 124,61)	287,06 ( $\pm$ 31,72)
Pz	370,76 ( $\pm$ 127,73)	281,96 ( $\pm$ 28,60)
<b>Amplitud (microvoltios)</b>	$\mu\text{V}$ ( $\pm$ EE)	$\mu\text{V}$ ( $\pm$ EE)
F3	5,66 ( $\pm$ 3,74)	7,90 ( $\pm$ 4,25)
Fz	7,51 ( $\pm$ 3,97)	12,15 ( $\pm$ 5,76)
Cz	7,37 ( $\pm$ 3,57)	13,45 ( $\pm$ 5,75)
Pz	6,21 ( $\pm$ 3,44)	11,26 ( $\pm$ 4,24)

el sistema internacional 10-20: F3, electrodo frontal izquierdo; Fz, electrodo frontal mediano; Cz, electrodo central mediano, y Pz, electrodo parietal mediano. Se aprecia claramente una amplitud reducida en el grupo de pacientes en todas las localizaciones, siendo mayor en la localización central y menor en la región frontal izquierda (F3). Las diferencias son estadísticamente significativas en todos los electrodos.

El análisis de varianza de la amplitud en los diferentes electrodos muestra que en F3, Fz y Pz en el grupo de los pacientes, los valores de amplitud se distribuyen más por encima de la mediana, mientras que en los controles la distribución es más homogénea. Al contrario, el análisis de varianza de la amplitud en Cz muestra una distribución más homogénea en el grupo de pacientes que en el grupo de los controles. El error estándar es alto en ambos grupos, lo que puede explicarse por el pequeño tamaño de la muestra y porque la amplitud de la onda P300 es un parámetro con gran variabilidad (13,28).

### *Latencia*

La latencia de la onda P300 se encuentra prolongada en el grupo de los pacientes respecto a los controles, con diferencias estadísticamente significativas en todas las localizaciones: F3,  $p=0,00006$ ; Fz,  $p=0,0002$ ; Cz,  $p=0,0003$ , y Pz,  $p=0,0001$ .

El análisis de la varianza de la latencia para los electrodos F3, Fz, Cz y Pz muestra que en el grupo de los pacientes la latencia de la onda P300 presenta mayor dispersión respecto al grupo control, donde la distribución de la latencia es mucho más homogénea. El error estándar es, como para la amplitud, mayor en el grupo de los pacientes, mientras que en el grupo control es mínimo (oscila entre 28,1 y 31,72 ms).

La mayor dispersión de la latencia se puede deber a que se incluyeron pacientes con esquizofrenia de reciente inicio y otros con mayor cronicidad; además, se incluyeron pacientes que no estaban recibiendo tratamiento, lo cual genera heterogeneidad en la muestra. En los controles, los valores de latencia fueron más homogéneos que los de amplitud, hecho que se explica porque la latencia presenta menos variabilidad entre individuos (28).

### *Discusión*

De acuerdo con lo referenciado en la literatura, esta es la primera investigación de este tipo realizada en Colombia. A pesar de la gran variabilidad de los parámetros estudiados del componente P300 de los potenciales evocados (28), los resultados han sido estadísticamente significativos y están en concordancia con otros estudios de la onda P300 realizados en pacientes con esquizofrenia en el mundo (18-20).

El hallazgo principal en el presente estudio es una disminución

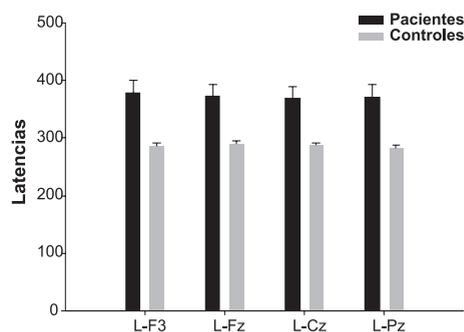
estadísticamente significativa de la amplitud de la onda P300 en el grupo de pacientes; la magnitud de esta disminución ha sido de casi un 50% en los electrodos de la línea media, como se ha reportado en gran número de estudios (17). Como se observa en la Figura 1, la disminución de la amplitud en F3 es menos evidente que en los demás electrodos; de hecho, esta localización ha mostrado los resultados más contradictorios, pues algunos estudios han reportado incluso un aumento en la amplitud en pacientes con esquizofrenia (21). La explicación de esta disparidad es difícil, aunque deben considerarse las características clínicas de los pacientes o la utilización de diversas metodologías en los estudios como posibles causas.

Algunos autores han correlacionado esta disminución de amplitud con procesos de atrofia o neurodegeneración de la corteza cerebral y el hipocampo (10,29), debido a que la amplitud de la onda P300 depende directamente de la cantidad de masa cerebral activada (16). Es posible, entonces, que las alteraciones de la onda P300 se acompañen o sean el resultado de otros procesos patológicos concurrentes en los pacientes con esquizofrenia.

La latencia de la onda también se evidenció retrasada de forma significativa en el grupo de pacientes en todas las localizaciones estudiadas en relación con el grupo control, pues fueron muy parecidos los valores entre todos

los electrodos (Figura 2). El grupo de controles mostró valores muy homogéneos para la latencia, con un error estándar similar al reportado en otros estudios (28), mientras los pacientes presentaron resultados muy dispersos.

Figura 2. Latencias de la onda P300 en pacientes y controles



Según la figura, en el eje de las ordenadas se observan los valores de latencia en ms, y en las abscisas, las cuatro regiones estudiadas para ambos grupos, de acuerdo con el sistema internacional 10-20: F3, electrodo frontal izquierdo; Fz, electrodo frontal mediano; Cz, electrodo central mediano, Pz, electrodo parietal mediano. Se aprecia claramente un retraso en la latencia de la onda P300 en el grupo de pacientes en todas las localizaciones, sin diferencias notables entre ellas. Las diferencias son estadísticamente significativas en todos los electrodos. El error estándar es menor en el grupo de controles (líneas horizontales sobre las barras).

Es posible que este fenómeno se deba a muchos factores que no se tuvieron en cuenta en el presente

estudio, como el sexo, el tiempo de evolución de la enfermedad, el subtipo clínico de la esquizofrenia o el tipo antipsicótico recibido por el paciente (17,19). La diferencia promedio de latencia entre ambos grupos fue de 91,9 ms, 83,0 ms, 81,3 ms y 88,8 ms para los electrodos F3, Fz, Cz y Pz, respectivamente. Estas diferencias son mayores a las reportadas en los metaanálisis; por ejemplo, en el estudio de Bramon y colaboradores (25), las diferencias en las latencias para los electrodos Fz, Cz y Pz fueron de 32,0 ms, 38,1 ms y 33,6 ms. Es posible que estas diferencias se deban a que los pacientes del presente estudio llevan un período mayor con la enfermedad.

Aunque la mayor parte de los estudios han arrojado como conclusión que el retraso en la latencia de la onda P300 es un marcador de menor importancia o con menor valor predictivo que la amplitud, otros estudios apuntan hacia lo contrario (20). Por lo tanto, lo que parece indicar este retraso es la afectación del procesamiento de la información por parte de los pacientes, que subyace a alteraciones de los procesos cognitivos como memoria de trabajo, atención y función ejecutiva (12,16).

En el presente estudio se evaluaron pacientes en fase de remisión con un promedio de 12,1 años de evolución del cuadro clínico. Debido al tamaño reducido de la muestra, se seleccionaron pacientes con todos los subtipos clínicos del

trastorno, aun cuando la mayor parte fue del tipo paranoide.

Otros factores, como el predominio de síntomas negativos o positivos o el tipo de medicación, tampoco se correlacionaron con las mediciones de los potenciales evocados. El abordaje de estas situaciones, así como la influencia del sexo y la exploración de la onda P300 con electrodos localizados fuera de la línea media, son retos para próximos estudios en nuestra población, en los cuales se pueda recolectar una muestra más grande.

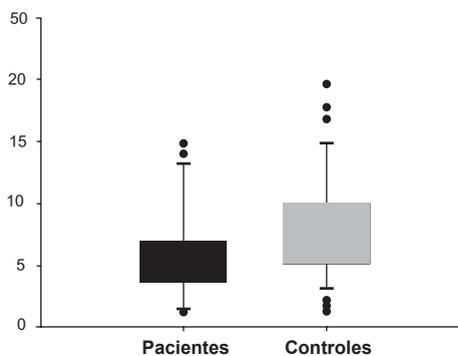
Los endofenotipos pueden considerarse marcadores endógenos—o variables bioquímicas, anatómicas o fisiológicas— de un proceso o patología que se encuentran a medio camino entre el genotipo y el fenotipo, es decir, como marcadores de un proceso que puede haber iniciado, pero que no se ha expresado clínicamente. La onda P300 es un endofenotipo de la esquizofrenia y se obtiene con un procedimiento rápido y no invasivo; por lo tanto, la importancia de este marcador es potencialmente significativa como ayuda diagnóstica y predictor de riesgo. Sin embargo, la baja especificidad de los potenciales evocados ha sido el mayor limitante para su amplia difusión en el diagnóstico de los trastornos mentales (25).

Aunque la disminución de la amplitud de la onda P300 representa un riesgo relativo aumentado para la enfermedad, el valor de este riesgo no es suficiente para predecir la enfermedad en casos individuales con

esta alteración (21). La conclusión de un metaanálisis con 472 familiares de pacientes con esquizofrenia mostró una reducción de la amplitud y un retraso de la latencia de la onda P300 estadísticamente significativos (25). La dificultad estriba en que cuando se obtiene un dato de esta clase en una persona particular, sin otros datos sugestivos, no se puede utilizar para el diagnóstico debido al bajo valor predictivo.

Por esta razón, los cambios en la onda P300 se han restringido a la identificación de sujetos con mayor riesgo para incorporarlos en estudios genéticos de la esquizofrenia; esta metodología ha permitido incrementar el poder de los estudios genéticos, pues, como se ha dicho, los endofenotipos se encuentran a medio camino entre el genotipo y el fenotipo (figuras 3 y 4).

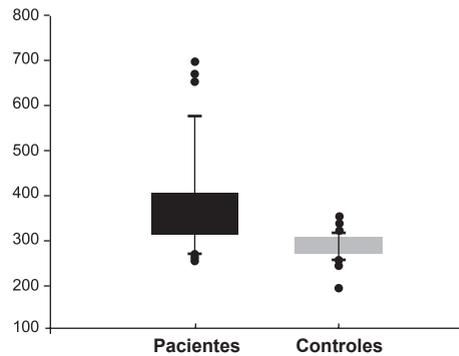
Figura 3. Análisis de varianza de la amplitud del electrodo F3



Se observa que en el grupo de los pacientes los valores de amplitud se distribuyen principalmente

por encima de la mediana, mientras que en los controles la distribución es más homogénea.

Figura 4. Análisis de varianza de la latencia para el electrodo F3



En el grupo de los pacientes, los valores de latencia se distribuyen principalmente por encima de la mediana, mientras que en los controles la distribución es más homogénea. El error estándar es mayor en el grupo de pacientes en relación con los controles, hecho que indica homogeneidad para la latencia en el grupo control.

### Conclusiones

Los potenciales evocados cognitivos representan una herramienta objetiva para el estudio de la esquizofrenia y están directamente relacionados con las alteraciones cognitivas de los pacientes con este trastorno mental.

Los resultados de este trabajo son similares a los reportados por otros estudios conducidos en otras latitudes, a pesar de la gran

variabilidad del componente P300, principalmente en su amplitud.

Este trabajo representa el inicio de la investigación en este campo en Colombia y podría ayudar, en el futuro, al diagnóstico de los pacientes con esquizofrenia y a la realización de estudios genéticos y biológicos de la enfermedad, ya que la onda P300 se correlaciona con otros marcadores, como las alteraciones neuroanatómicas. La posibilidad de utilizar la onda P300 en la evaluación de personas en riesgo de sufrir la enfermedad (por ejemplo, hijos de pacientes con esquizofrenia) es más bien limitada y debe acompañarse de otras estrategias.

### Referencias

1. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1738-49.
2. Buchanan R, Carpenter W. Schizophrenia: Introduction and overview. En: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1329-34.
3. Carlson N. Esquizofrenia y trastornos afectivos. En: Carlson N. Fisiología de la conducta. Barcelona (España): Ariel; 1998. p. 610-42.
4. Fenton W. Schizophrenia: integrative treatment and functional outcomes. En: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1487-91.
5. Torres Y, Montoya I. II Estudio Nacional de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas. Bogotá (Colombia): Ministerio de Salud; 1997.
6. Posada-Villa JA, Aguilar-Gaxiola SA, Magaña CG, Carlos-Gomez Luis. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados preliminares del Estudio Nacional de Salud Mental Colombia 2003. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2004; 33(5): 241-62.
7. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):399-409.
8. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB, et al. Decreased regional cortical gray matter volume in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1994;151(6):842-8.
9. Narr KL, Sharma T, Woods RP, Thompson PM, Sowell ER, Rex D, et al. Increases in regional subarachnoid CSF without apparent cortical gray matter deficits in schizophrenia: Modulating effects of sex and age. *Am J Psychiatry.* 2003;160(12):2169-80.
10. McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, et al. MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;45(9):1099-119.
11. De la Fuente R, Álvarez-Leefmans FJ. Biología de la mente. México DF: Fondo de Cultura Económica; 1999. 532 p.
12. Martín-Loeches M, Muñoz F, Hinojosa JA, Molina V, Pozo MA. El componente P300 de los potenciales evocados en la valoración de la esquizofrenia: nuevas evidencias y visiones de futuro. *Rev Neurol.* 2001;32(3):250-8.
13. Luck SJ. An Introduction to the event-related potential technique. Cambridge: MIT Press; 2005. 374 p.
14. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science.* 1965; 150(700):1187-94.
15. Hansenne M. Le potentiel évoqué cognitif P300 (I): Aspects théorique et psychobiologique. *Neurophysiol Clin.* 2000;30(4):191-210.
16. Linden DE. The P300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist.* 2005;11(6):563-76.
17. Hansenne M. Le potentiel évoqué cognitif P300 (II): variabilité interindividuelle et application clinique en psychopathologie. *Neurophysiol Clin.* 2000;30(4):211-31.
18. Jeon YW, Polich J. P300 asymmetry in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2001;104(1):61-74.

19. Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*. 2003;40(5):684-701.
20. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray R, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;70(2-3):315-29.
21. Winterer G, Egan MF, Raedler T, Sanchez C, Jones DW, Coppola R, Weinberger DR. P300 and genetic risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1158-67.
22. Turetsky BI, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in Schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry*. 1998;43(2):84-96.
23. Holinger DP, Faux SF, Shenton ME, Sokol NS, Seidman LJ, Green AI, et al. Reversed temporal region asymmetries of P300 topography in left and right-handed schizophrenic subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;84(6):532-7.
24. van der Stelt O, Lieberman JA, Belger A. Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;77(2-3):309-20.
25. Bramon E, McDonald C, Croft RJ, Landau S, Filbey F, Gruzelier JH, et al. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *NeuroImage*. 2005;27(4):960-8.
26. Salisbury DF, Shenton ME, Sherwood AR, Fischer IA, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, et al. First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(2):173-80.
27. Sharbrough F, Chatrian GE, Lesser RP, Lüders H, Nuwer M, Picton TW. American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol*. 1991;8(2):200-2.
28. Goodin DS. Event-Related Potentials. En: Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 609-26.
29. McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, et al. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(3):190-7.

*Conflicto de interés: Los autores manifestamos que no tenemos ningún conflicto de interés en este artículo.*

*Recibido para evaluación: 30 de marzo del 2009*

*Aprobado para publicación: 21 de julio del 2009*

Correspondencia

*Laura Gil*

*Laboratorio de Neurofisiología Clínica*

*Universidad Autónoma de Manizales*

*Estación Antigua del Ferrocarril*

*Manizales, Colombia*

*laura-gil@javeriana.edu.co*