

Utilidad clínica de la P300 en pacientes con depresión mayor

T. Ortiz Alonso*, J. M. Pérez-Serrano**, C. Zaghul Zaiter**, J. Coullaut García**, R. Coullaut García** y J. Criado Rodríguez**

* Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. ** Instituto R. Coullaut de Psiquiatría.

P300 clinical utility in major depression

Resumen

Introducción. Los potenciales evocados corticales han demostrado ser un parámetro objetivo que refleja las funciones cognitivas. Entre los potenciales evocados corticales, el componente P300 ha sido considerado una medida de evaluación que puede proporcionarnos el tiempo aproximado del proceso perceptivo. Diferentes estudios han encontrado alteraciones en el procesamiento cognitivo, psicomotor, anormalidades en la amplitud de la P300 y retraso de su latencia en pacientes depresivos.

Métodos. Con el fin de evaluar la influencia de la estimulación visual y auditiva en la latencia del componente P300 hemos estudiado 595 pacientes con depresión mayor. Las pruebas experimentales fueron, en primer lugar, una serie de 300 estímulos auditivos de los cuales el 85% fueron tonos de 1.000 Hz y el 15% fueron tonos de 2.000 Hz y en segundo lugar una serie de 300 estímulos visuales de los cuales el 85% fueron círculos negros y el 15% cuadrados negros situados en el centro de una pantalla en blanco.

Resultados. Los resultados demuestran un incremento de la latencia del componente P300 en el grupo de pacientes depresivos tanto durante la estimulación auditiva como durante la visual.

Discusión. Estos resultados son consistentes con un deterioro de la función cerebral relacionada con una hipofunción cortical que está asociada a un déficit en el procesamiento cognitivo de este tipo de pacientes. Estos datos permiten determinar la utilidad clínica del componente P300 en pacientes con depresión mayor.

Palabras clave: P300, depresión mayor.

Summary

Introduction. Event related potentials are an objective parameter reflecting cognitive functions. Among the event related potentials, the P300 component is viewed as a measure of stimulus evaluation time and it can provide a rough estimate of the time required for perceptual processing. Impairment in cognitive processing, psychomotor retardation and abnormally amplitude and longer P300 latency have been found in depressive patients.

Methods. To evaluate the influence of visual and auditory stimuli on the P300 latency we studied 595 patients with major depression. The experimental tasks applied were, first, a series of 300 auditory stimuli: 85% were tones of 1,000 Hz, and 15% were tones of 2,000 Hz, and second, a series of 300 visual stimuli; 85% were black circles on a white background and 15% were black squares on a white background.

Results. The results shown an increase of P300 latency in depressive patients during auditory and visual tasks.

Discussion. These results are consistent with an impairment in brain function with cortical hypo activity in depressive patients that is associated with cognitive deficit processing. These results determine the clinical utility of P300 in patients with major depression.

Key words: P300, major depression.

INTRODUCCIÓN

Los potenciales evocados corticales de larga latencia parecen ser un parámetro neurofisiológico objetivo en el

deterioro de las funciones cognitivas de pacientes depresivos¹⁻⁵. Entre los potenciales evocados corticales de larga latencia, el componente P300 ha sido estudiado y analizado como una medida objetiva del tiempo de evaluación del estímulo contribuyendo de forma decisiva a valorar el tiempo necesario requerido en el procesamiento cortical de la información perceptiva^{2,6}. De hecho, diferentes trabajos comprueban un retraso de la latencia de la P300 en patologías depresivas y otras patologías neurológicas que conllevan deterioros en el procesamiento cognitivo^{2,4,7,8}.

CORRESPONDENCIA:

T. Ortiz Alonso.
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica.
Facultad de Medicina.
Universidad Complutense.
Ciudad Universitaria, s/n. 28040 Madrid.

Dentro de este contexto diferentes estudios comprueban un deterioro cognitivo asociado con un retraso en la latencia de la P300, considerándola como un índice de la capacidad cognitiva de pacientes depresivos⁹. Otras investigaciones han asociado el retraso en la latencia de la P300 a un retraso en la toma de decisión a estímulos perceptivos al encontrar una asimetría cortical de dicho componente a estímulos espaciales y no temporales con una latencia mayor del mismo para los estímulos del hemisferio derecho frente a los del hemisferio izquierdo⁴. Asimismo otros autores han comprobado que un mayor deterioro cognitivo, así como una mayor severidad de la depresión, se asocia con un mayor retraso de la latencia de la P300^{10,11}, mientras otros consideran que el déficit está directamente relacionado con una disminución de la actividad cortical y un entrecimiento en los procesos de decisión perceptiva¹²⁻¹⁴.

Por otro lado, diferentes autores asocian la amplitud de la P300 con el riesgo de suicidio en pacientes depresivos considerando que éstos poseen recursos corticales pobres que justificarían el comportamiento de la P300^{15,16}; otros consideran que dicho déficit cortical se encuentra directamente relacionado con una menor actividad frontal¹².

El objetivo primordial del presente trabajo de investigación es determinar la utilidad clínica de la onda P300¹⁷, tanto en el análisis de la latencia como en el de la amplitud en pacientes con depresión mayor.

METODOLOGÍA

Sujetos

El grupo control estaba compuesto por 60 sujetos (40 mujeres y 20 hombres) con un rango de edad de 45 ± 15.2 sin antecedentes neurológicos o psiquiátricos. El grupo de depresión estaba compuesto por 595 sujetos (427 mujeres y 168 hombres) con un rango de edad de 48 ± 17.9 y con una media de duración de la enfermedad de ± 24 meses. Todos los pacientes estaban libres de patologías neurológicas; retraso mental u otras patologías médicas asociadas y fueron diagnosticados de depresión mayor mediante entrevista clínica y siguiendo los criterios del CIE-10. El nivel de audición y visión fue normal en todos ellos.

Procedimiento

Se llevó a cabo un registro de los potenciales evocados de larga latencia durante la presentación de una secuencia pseudoaleatoria de 300 estímulos auditivos binaurales de 50 ms de duración, con una ratio de 1.5 seg. Los estímulos auditivos fueron de dos tipos: uno frecuente, que consistiría en un tono de 1.000 Hz con una tasa de aparición del 85%; y otro raro, que consistiría en un tono de 2.000 Hz con una tasa de aparición del 15%. Los suje-

tos se entrenaron para extender, lo más rápidamente posible, el dedo medio de la mano derecha al oír el estímulo raro.

Posteriormente se llevó a cabo otro registro de los potenciales evocados de larga latencia durante la presentación de una secuencia pseudoaleatoria de 300 estímulos visuales de 300 ms de duración en una pantalla, con una ratio de 3 segundos. Los estímulos visuales fueron de dos tipos: uno frecuente, que consistiría en una circunferencia de 9 cm de diámetro que aparecerá en el centro de la pantalla y una tasa de aparición del 85%; y otro raro, que consistiría en un cuadrado de 9 cm de cada lado que aparecerá en el centro de la pantalla y una tasa de aparición del 15%. Los sujetos se entrenaron para extender, lo más rápidamente posible, el dedo medio de la mano derecha al ver el estímulo raro en la pantalla.

Las respuestas cerebrales fueron registradas mediante electrodos colocados en un casco Medicap siguiendo el sistema internacional 10/20¹⁸ con referencia al lóbulo de ambas orejas. Con el fin de evitar artefactos oculares se le puso un electrodo infraorbitario con la misma referencia. Las respuestas EMG fueron registradas mediante un electrodo activo emplazado sobre el músculo extensor común de los dedos de la mano derecha.

El análisis posterior de las latencias de las diferentes ondas se llevó a cabo de forma manual y mediante el cursor en la pantalla, identificando cada una de las ondas de forma visual atendiendo a las inflexiones tanto negativas como positivas que se suceden de forma secuencial a la estimulación ejercida. La ventana de análisis fue de 1.000 ms desde el inicio del estímulo visual.

El análisis estadístico de los resultados se ejecutó utilizando distintos diseños estadísticos. Los diseños estadísticos para el análisis de las latencias se realizaron mediante sendos análisis de varianzas en los que se desarrollaron test de Levene para las variables de grupo y electrodos (4×2). Posteriormente, y con el fin de comparar *a posteriori* pares de medias se llevaron a cabo pruebas de t-test.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el promedio de los potenciales evocados en respuesta a los estímulos auditivos raros. El componente más destacado de los potenciales evocados se caracteriza principalmente por una onda positiva (componente P300) de gran amplitud que se localiza alrededor de los 300 ms en el grupo control y con una menor amplitud, alrededor de los 350 ms, en el grupo depresivo, seguida de otra onda negativa muy bien definida y de gran amplitud (componente N300, siguiendo la terminología empleada por Ortiz et al)¹⁹ alrededor de los 500 ms para ambos grupos.

Las latencias medias de la onda P300 se encuentran alrededor de los 300 ms en el grupo control ($Fz = 305,10 \pm 22,4$; $Cz = 303,154 \pm 22,2$; $Pz = 303,85 \pm 22,6$ y $Oz = 304,10 \pm 23,5$) y alrededor de 350 ms para el

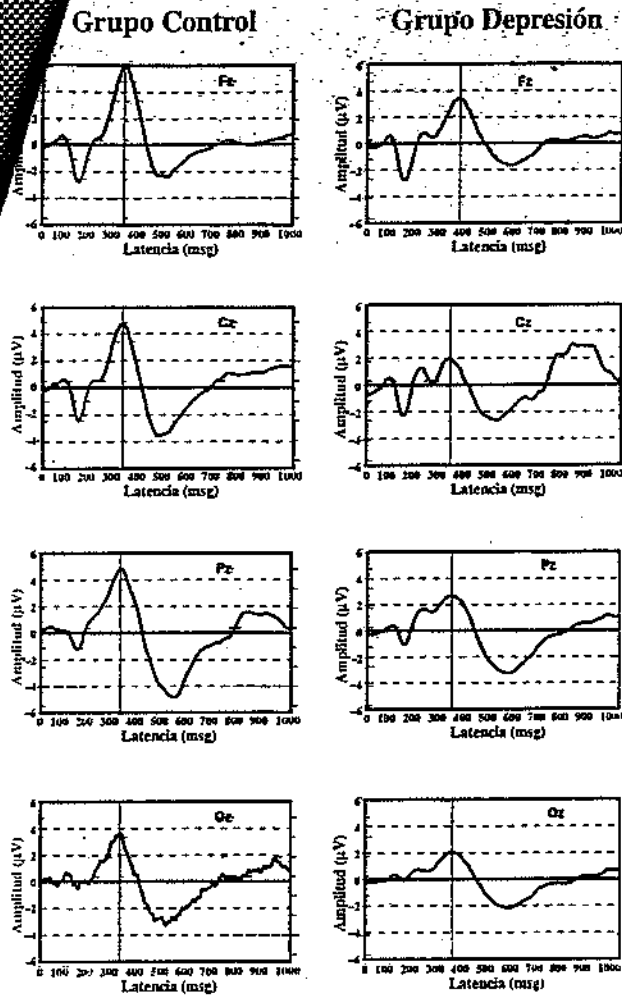


FIG. 1.—Representación gráfica de la onda P300 durante la tarea *oddball* de discriminación de estímulos auditivos localizada en los electrodos Fz, Cz, Pz y Oz en ambos grupos, izda: control; dcha: depresión.

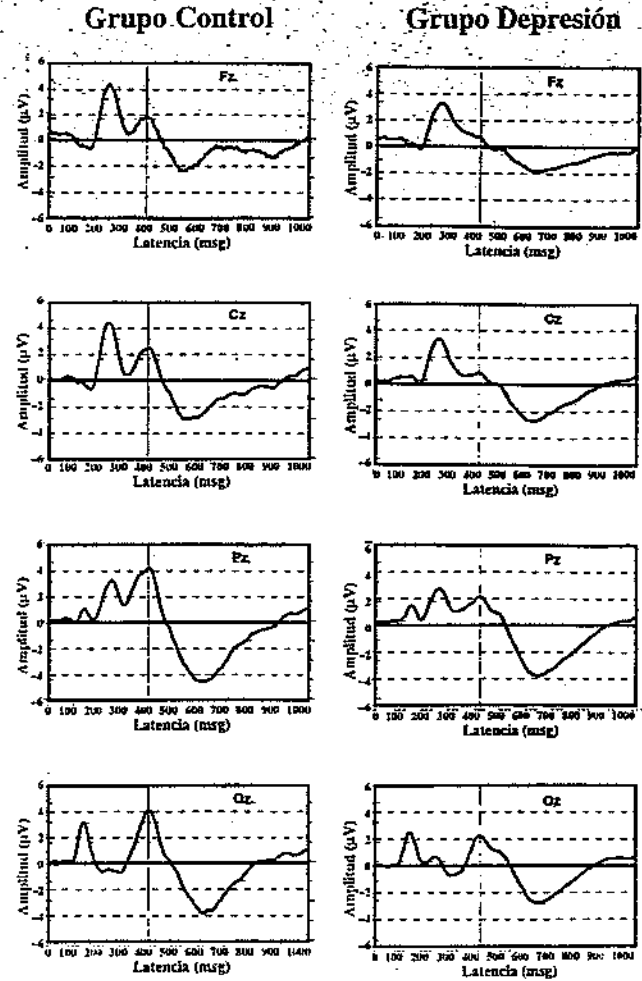


FIG. 2.—Representación gráfica de la onda P300 durante la tarea *oddball* de discriminación de estímulos visuales localizada en los electrodos Fz, Cz, Pz y Oz en ambos grupos, izda: control; dcha: depresión.

grupo con depresión ($Fz = 353,60 \pm 62,5$; $Cz = 352,73 \pm 64,5$; $Pz = 352,65 \pm 62,5$ y $Oz = 352,67 \pm 63,5$), encontrándose diferencias significativas en todos los electrodos entre ambos grupos con un nivel de confianza de $p < 0,05$.

Las amplitudes medias de la onda P300 se encuentran entre 3 y 6 μV en el grupo control ($Fz = 6,36 \pm 2,5$; $Cz = 5,10 \pm 2,5$; $Pz = 4,98 \pm 1,9$ y $Oz = 3,75 \pm 2,5$) y entre 2 y 3 μV para el grupo con depresión ($Fz = 3,10 \pm 3,1$; $Cz = 2,14 \pm 3,2$; $Pz = 2,30 \pm 3,2$ y $Oz = 2,10 \pm 2,5$), encontrándose diferencias significativas en todos los electrodos entre ambos grupos con un nivel de confianza de $p < 0,05$.

La figura-2 muestra el promedio de los potenciales evocados en respuesta a los estímulos visuales raros. Se aprecian dos grandes componentes positivos, uno muy temprano directamente relacionado con el potencial

evocado visual, alrededor de los 200 ms seguido de otro gran componente localizado alrededor de los 400 ms (P300) que acaba con otra onda negativa muy bien definida y de gran amplitud (componente N400, siguiendo la terminología propuesta por Ortiz et al)²⁰ alrededor de los 600 ms para ambos grupos.

Las latencias medias de la onda P300 se encuentran alrededor de los 360 ms en el grupo control ($Fz = 367,24 \pm 28,5$; $Cz = 367,91 \pm 31,58$; $Pz = 367,10 \pm 28,65$ y $Oz = 367,41 \pm 28,61$) y alrededor de 420 ms para el grupo con depresión ($Fz = 418,99 \pm 63,5$; $Cz = 418,63 \pm 62,5$; $Pz = 418,54 \pm 63,5$ y $Oz = 418,54 \pm 63,5$), encontrándose diferencias significativas en todos los electrodos entre ambos grupos con un nivel de confianza de $p < 0,05$.

Las amplitudes medias de la onda P300 se encuentran entre 2 y 4 μV en el grupo control ($Fz = 1,97 \pm 2,5$;

Cz = $2,10 \pm 2,85$; Pz = $4,10 \pm 1,5$ y Oz = $4,04 \pm 2,5$) y entre 0,5 y 2 μ V para el grupo con depresión (Fz = $0,85 \pm 2,5$; Cz = $0,96 \pm 2,7$; Pz = $2,25 \pm 1,5$ y Oz = $2,38 \pm 2,5$), encontrándose diferencias significativas en todos los electrodos entre ambos grupos con un nivel de confianza de $p < 0,05$.

Referente a la amplitud, la característica más destacada es la disminución de la misma en áreas anteriores (Fz y Cz) frente a los electrodos posteriores (Pz y Oz) en el grupo depresivo durante la estimulación visual.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos justifican diferentes déficits cognitivos en la depresión que podrían estar directamente relacionados con alteraciones específicas en el comportamiento de la onda P300, dado que esta onda está directamente relacionada con funciones cognitivas y podría considerarse un índice neurofisiológico de procesos cognitivos. Dentro de los componentes de la onda P300 la amplitud ha estado asociada directamente con procesos atencionales, de expectancia, motivacionales y de significación del estímulo, mientras que la latencia ha sido asociada con el procesamiento de la información, su categorización y la memoria inmediata necesaria para llevar a cabo cualquier función, así como el tiempo de evaluación de un estímulo²¹. Otros en cambio sugieren una disminución del arousal cortical en este tipo de pacientes¹².

Teniendo en consideración estos supuestos, nuestros datos permiten observar una disminución importante de la amplitud tanto en la tarea visual como en la auditiva en el grupo de depresivos. Resultados similares en los que han encontrado una disminución de la amplitud en sujetos depresivos han asociado dichos resultados con una menor capacidad y recursos corticales para poder llevar a cabo la función perceptiva en este tipo de pacientes^{15,16}. Otros investigadores han encontrado un aumento de la amplitud de la P300 en pacientes depresivos posteriormente al tratamiento, de tal forma que podría considerarse dicha onda como un marcador de la depresión²².

Nuestros resultados también demuestran la existencia de un aumento importante de la latencia de la P300 tanto ante estímulos visuales como auditivos, lo que está directamente relacionado con un deterioro importante en el procesamiento de la información en este tipo de pacientes. En este sentido, otros autores han encontrado una relación directa entre el aumento de la latencia de la P300, el progresivo deterioro cognitivo y la duración de la enfermedad¹¹. Otros investigadores han encontrado una correlación entre la severidad de la depresión y la latencia de la P300¹⁰. Además de la relación directa de la P300 con procesos cognitivos, esta onda también ha sido relacionada con procesos emocionales, de tal forma que la alteración en la esfera emocional de los pacientes depresivos altera de forma sustancial tanto la latencia como la amplitud de dicha onda, de hecho mejoras sustanciales

post-tratamiento tanto en los aspectos emotivos como cognitivos de pacientes depresivos han sido asociados con una mejora en la latencia y amplitud de dicha onda⁹.

A tenor de lo expuesto nuestros resultados están en consonancia con un enlentecimiento manifiesto de la P300 en los pacientes depresivos, proceso que estaría asociado con un retraso en la evaluación y toma de decisión del proceso perceptivo, deterioro que podría también extenderse al reconocimiento del tipo de estímulos, tal y como han apuntado otros investigadores²³. A la vista de los resultados creemos que la onda P300 puede ser un instrumento importante en el diagnóstico neurofisiológico de pacientes con depresión mayor. Sin embargo, tenemos que dejar constancia de que la latencia y amplitud de la onda P300, lejos de ser parámetros con alteraciones específicas en cada patología, se alteran de forma homogénea en muchas de ellas. Sería, por tanto, complicado realizar un diagnóstico diferencial entre diversas patologías a doble ciego, sólo a partir del análisis de la latencia, amplitud y topografía (distribución en el *scalp*) de la onda P300.

Entonces, ¿cuál es realmente la utilidad clínica de la P300? y ¿cuál es realmente su significado cognitivo o emocional?

Una visión funcional del problema nos podría aclarar más el significado real de P300. Recogiendo el modelo propuesto por Donchin et al²⁴ de la adaptación al contexto, la P300 es el subproducto de los procesos neurales necesarios para adaptar el esquema actual del sujeto a las nuevas exigencias ambientales, hecho que viene modificado tanto por alteraciones cognitivas en el procesamiento de la información como emocionales. Para la realización de este proceso es necesaria la activación de distintos generadores que constituyen un sistema homogéneo funcionalmente, cuya actividad es susceptible de ser medida en el *scalp* y cuyo subproducto es la P300²⁵. Además durante este proceso es necesario la participación de la memoria de trabajo, como almacén temporal que permite el mantenimiento del esquema y su comparación con la nueva información²⁶. De esta forma sería posible que los parámetros de la P300 se alteraran cuando este proceso estuviera alterado y, por tanto, sería más fácil comprender el porqué de sus modificaciones en diversas patologías.

Otra interpretación funcional es la comprensión de la P300 como un reflejo de la actividad cognitiva global, sin que este componente se relacione con un proceso específico, ya que la P300 no consiste de un solo componente sino que supone la suma de distintos componentes solapados en el tiempo^{27,28}. Una evidencia de este modelo alternativo es la «P300 pasiva»^{29,30}. En esta condición se demostró que se podía elicitar la P300 sin que los sujetos debieran realizar tarea alguna. Para aumentar la validez clínica de este componente necesitamos un modelo que complemente una aproximación fisiológica y funcional, es decir, que integre los datos del origen neural de la onda P300 y su interpretación funcional. Siguiendo con esta argumentación, sería necesario que los estudios se fundamentasen en ambas aproximaciones y propusiesen

áreas más específicas relacionadas con las alteraciones cognitivas de los distintos grupos de pacientes²⁵⁻³¹ de los que se debería conocer detalladamente sus alteraciones fisiológicas (bioquímicas y estructurales). De la interpretación de los datos expuestos podría deducirse que la alteración en la onda P300 en los pacientes depresivos podría estar directamente relacionada con alteraciones específicas de algunos de los componentes emocionales o cognitivos que definen la patología depresiva, sin embargo, no podríamos diferenciarla de otras patologías con las mismas o parecidas alteraciones cognitivas o emocionales; para lograr este objetivo diferencial necesitaríamos un protocolo estimular adaptado específicamente a la depresión.

De cualquier forma, parece ser fiable la utilización de la P300 en el diagnóstico de la depresión mayor por lo menos con una utilidad clínica relacionada con las alteraciones cognitivas y emocionales que pudiesen padecer dichos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Roth WT, Pfefferbaum A, Kelly AE, Berger PA, Copell BS. Auditory event related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiatry Res* 1981;4:199-212.
- Blackwood DH, Whalkly IJ, Christie JE, Blackburn MY, St Clair DM, McInnes A. Changes in auditory P300 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br Psychiatry* 1987;150:154-60.
- Kraihuhin C, Gordon E, Coyle S, Sara G, Rennie C, Howson A, et al. Normal latency of the P300 event-related-potential in mild-to-moderate Alzheimer's disease and depression. *Biol Psychiatry* 1990;28:372-86.
- Bruder GE, Towey JP, Stewar JW, Friedman D, Tenke G, Quitkin FM. Event related potentials in depression: influence of task, stimulus hemifield and clinical features on P3 latency. *Biol Psychiatry* 1991;30:233-46.
- Ogura C, Nageish Y, Omura E, Fukao K, Ohta H, Kishoro A, Matsubayashi M. N200 component of event related potentials in depression. *Biol Psychiatry* 1993;33:720-6.
- Donchin E. Event related potentials: a tool in the study of human information processing. En: Begleiter H, editor. *Evoked Brain potentials and behavior*. New York: Plenum Press; 1979.
- Diner BC, Holcomb PJ, Dykman RA. P300 in mayor depression disorder. *Psychiatry Res* 1985;15:175-84.
- Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between demented and non-demented patients with parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21:90-4.
- Brown WS, Marsh JT, Wolcott D, Takushi R, Carr CR, Higa J, Nissenon AR. Cognitive function, mood and P3 latency: Effects of the amelioration of anemia in dialysis patients. *Neuropsychologia* 1991;29: 35-45.
- Schlegel S, Nieber D, Herrman C, Bakauski E. Latency of the P300 component of the auditory event-related potentials in depression are related to the Bechrefeelsen Melancholia Scale but not to the Hamilton Rating Scale for Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:438-40.
- Gil R, Zai L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T, et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephal. Clin Neurophysiol* 1993;88:182-7.
- Defrance JF, Ginsberg LD, Rosebberg BA, Sharma JC. Topographical analysis of adolescent affective disorders. *Int J Neurosci* 1996;86:119-41.
- Ortiz T, Pérez-Serrano JM, Coullaut J (Jr), Fudio S, Coullaut J, Criado J. Procesamiento cortical a estímulos visuales y auditivos en pacientes depresivos: Estudios mediante Potenciales Evocados. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1998;26: 215-21.
- Ortiz T, López-Ibor MI, Martínez E, Fernández A, Maestu F, López-Ibor JJ. Déficit in sensory motor processing in depression and Alzheimer's disease: a study with EMG and event related potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000;40:357-63.
- Urcelay-Zaldua I, Hansenne M, Anseau M. The influence of the risk and despondency on the amplitude of P300 in mayor depression. *Neurophysiol Clin* 1995;25:291-6.
- Hansenne M, Pitchot W, González A, Zaldua IU, Anseau M. Suicidal behavior in depressive disorder: and event-related potential study. *Biol Psychiatry* 1996; 40:116-22.
- Gooding DS. Clinical utility of long latency «Cognitive» event-related potential P3. *The Pros. Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;76:2-5.
- Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 1958;10:371-5.
- Ortiz T, Goodin DS, Aminoff MJ. Neural processing in a three-choice reaction time task: A study using cerebral evoked-potential and single-trial analysis in normal humans. *J Neurophysiol* 1993;69:1499-512.
- Ortiz T, Maestu F, Fernández A, Martínez E. A Neural processing to visual stimuli in to three-choice reaction. It cheats task. *Brain Cognition* 2001 (en prensa).
- Charles G, Hansenne M. P300 slow potential. Clinical interest in 3 mental diseases and neurobiology: a review. *Encephale* 1992;18:225-36.
- Gangadhar BN, Ancy J, Janakiramaiah N, Umapathy C. P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *J Affect Disord* 1993;28:57-60.
- Pierson A, Ragot R, Van Hoff J, Partiot A, Renault B, Jougvent R. Heterogeneity of information-processing alterations according to dimensions of depression: an event-related potentials study. *Biol Psychiatry*. 1996;40:98-115.
- Donchin E, Coles GH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral Brain Sci* 1988;11:357-74.

25. Coles GH, Rugg MD. Event-related brain potentials: a introduction. En: Rugg GH, et al, editores. *Electrophysiology of mind*. Oxford; 1995. p. 1-23.
26. Donchin E. Surprise!... Surprise? *Psychophysiology* 1987;18:493-513.
27. Sutton S, Ruchkin DS. The late positive complex. *Advances and new problems*. Ann N Y Acad Sci 1984; 425:1-23.
28. Cohen R, O'Donnell. Psychological substrates of attention. En: Cohen R, editor. *Neuropsychology of attention*. New York: Plenum Press; 1993.
29. Courchesne E. Neuropsychological correlates of cognitive development: changes in long latency event related potentials from childhood to adulthood. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1978;45:468-82.
30. Squires K, Sanders D, Wanser R. Comparison of attend and non-attend paradigms for the evaluation on ERP changes in normal aging and neurologic dysfunction. En: Rohrbaugh JW, Johnson R, Parasuramen R, editores. *Eighth International Conference on event related potentials of the brain: research reports*. Palo Alto: Stanford; 1986. p. 136-7.
31. Pfefferbraum A, Ford JM, Kraemer H. Clinical utility of long latency cognitive event-related potentials (P3): the cons. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1990;76:6-12.