

Estudio del deterioro cognitivo en esclerosis múltiple, trastorno de déficit atencional y estados mentales de alto riesgo: Aproximaciones psicofisiológicas. Assessment of cognitive impairment in multiple sclerosis, attention deficit disorder and high risk mental state: Psychophysiological approaches.

Manuel Vázquez Marrufo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0456-7165>

Macarena García-Valdecasas¹

Alejandro Galvao Carmona² <https://orcid.org/0000-0002-5126-1273>

Miguel García Torres³ <https://orcid.org/0000-0002-6867-7080>

Cristina Senín-Calderón⁴ <https://orcid.org/0000-0002-7604-8487>

Juan Francisco Rodríguez-Testal⁵ <https://orcid.org/0000-0002-7346-5656>

1) Departamento de Psicología Experimental, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

2) Departamento de Psicología, Universidad Loyola Andalucía, Sevilla, España.

agalvao@uloyola.es

3) Division of Computer Science, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

4) Departamento de Psicología de la Universidad de Cádiz, España.

Cristina.senin@uca.es

5) Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos, Universidad de Sevilla, Sevilla, España. testal@us.es

Autor por correspondencia. marrufo@us.es

Resumen

El deterioro cognitivo en las enfermedades del sistema nervioso sigue siendo a día de hoy un reto para la investigación en el campo de la Psicología. En el presente trabajo se recogen algunas evidencias de cómo a través de la Psicofisiología es posible estudiar las alteraciones cognitivas con una resolución de un milisegundo o por ejemplo evaluar mecanismos cognitivos que no implican una respuesta voluntaria por parte del paciente. Estos abordajes serán presentados por un lado, en enfermedades ampliamente estudiadas como la esclerosis múltiple o el trastorno por déficit de atención, y por otro lado, en el caso de los estados mentales de alto riesgo, una fase muy temprana del potencial desarrollo de trastornos psicóticos en sujetos humanos. Las evidencias expuestas en las próximas páginas permitirán mostrar que es posible complementar

nuestro conocimiento sobre el deterioro cognitivo en diversos tipos de enfermedades cerebrales mediante el uso de técnicas psicofisiológicas.

Palabras clave. Electroencefalograma, Esclerosis Múltiple, Estados mentales de alto riesgo, Psicofisiología, Respuestas conductuales, Trastorno por déficit de atención.

Abstract.

Cognitive impairment in neurological diseases is still nowadays a challenge in the Psychology. In the current manuscript, we present diverse psychophysiological approaches allowing the study of cognitive alterations with a temporal resolution of 1 millisecond or to assess cognitive mechanisms that do not involve a voluntary response from the subject. All these procedures will be presented in well-known diseases as multiple sclerosis or attention deficit disorder, and at the same time, in “high risk mental state”, what is considered an early phase in the potential development of psychosis in human subjects. All evidences described in the following pages will allow seeing that is possible to improve our knowledge of cognitive impairment in diverse brain diseases using psychophysiological approaches.

Keywords: Attention deficit disorder, Behavioral responses, Electroencefalogram, Multiple Sclerosis, High risk mental status, Psychophysiology.

INTRODUCCIÓN.

El estudio de los procesos cognitivos sigue siendo hasta día de hoy un reto para la Psicología. Existen múltiples definiciones y constructos que han tratado de determinar fenómenos que se producen durante nuestra actividad cognitiva y aún así nos resulta evidente que nuestra comprensión es escasa o limitada en algunos casos. La propia definición de la cognición y de los elementos que la componen es realmente compleja. Asimismo, la proliferación de modelos sobre la dinámica de los procesos cognitivos o la interrelación de sus elementos ha sido amplia, intensificándose en las últimas décadas (Gazzaniga, 2009). A pesar de la complejidad de la tarea a realizar, desde el campo de la Neuropsicología se han definido una serie de pilares esenciales que han permitido construir un cuerpo teórico sólido sobre la cognición humana. A su vez, este cuerpo teórico está soportado

por diversas baterías neuropsicológicas que permiten la evaluación del estado cognitivo de un paciente sea cual sea el origen de su patología. Sin embargo, el uso de una exploración en muchos casos basada en la respuesta del paciente limita en gran medida nuestra capacidad de exploración en el contexto clínico. Resulta obvio que esto no siempre es posible en un paciente neurológico o psiquiátrico y por tanto la evaluación del estado cognitivo de estos pacientes debe avanzar hacia nuevas aproximaciones metodológicas.

Otro aspecto que también es necesario incluir es el análisis de la individualidad en el estado cognitivo, es decir, en vez de establecer un diagnóstico que enmarque al paciente en una amplia categoría, sería tal vez más apropiado establecer una descripción lo más completa posible de su estado cognitivo y ajustar el tratamiento rehabilitador de una manera personalizada (Kanai, y Rees, 2011). Una posible vía para aumentar nuestra capacidad de evaluación de la cognición procede de una disciplina denominada Psicofisiología o lo que hemos definido en nuestro grupo de investigación como Neurofisiología Cognitiva. Esta disciplina consistiría resumidamente en el desarrollo de paradigmas experimentales (rutinas de estimulación) en los que podemos obtener o no respuestas conductuales (principalmente el tiempo de reacción) y el registro de variables fisiológicas del sujeto como por ejemplo el electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma, respuesta galvánica de la piel, etc. La ventaja de estas medidas fisiológicas es que se pueden dar en algunos casos incluso aunque el sujeto no sea capaz de cooperar. Por ejemplo, la determinación de la salida del coma en un paciente puede ser establecida con un alto porcentaje de acierto por un componente de los potenciales evocados que es producido automáticamente (mismatch negativity o negatividad de desacoplamiento (MMN)) en el cerebro humano (Armanfard et al, 2018). En otros casos, el paciente tiene un estado cognitivo que le permite un pensamiento organizado pero que es incapaz de expresar, y en esos casos, la aproximación psicofisiológica puede ser de gran ayuda (Guger et al, 2017). Estos abordajes desde la Psicofisiología, deben mostrar altos niveles de replicabilidad en sus medidas, dado que es necesario que garanticen por un lado, una cuantificación fiel de los mecanismos cognitivos estudiados y por otro, que las medidas sean estables a lo largo del tiempo (o al menos su variación pueda valorarse producto por ejemplo de la experiencia) para su aplicación en estudios longitudinales. En este sentido, nuestro

grupo ha realizado algunas contribuciones que muestran que diversas medidas psicofisiológicas como el componente P3 o la event-related desynchronization (desincronización relacionada a evento) (ERD) son tan estables como pueden ser otras medidas paraclínicas (Vazquez-Marrufo et al, 2013, 2017). Junto al objetivo de obtener medidas fiables de mecanismos cognitivos que no sean fácilmente observables mediante baterías neuropsicológicas, existe también la posibilidad de establecer las bases neuroanatómicas y funcionales de los mecanismos cognitivos. Este segundo objetivo nos permitirá comprender la cognición y cómo podemos intervenir sobre la cognición con las actuales y futuras estrategias terapéuticas.

DESARROLLO

Como hemos podido comprobar en el apartado de introducción, el estudio del deterioro cognitivo muestra una gran complejidad y el desarrollo de nuevas estrategias es necesario para su estudio. En las próximas páginas sugeriremos una serie de aproximaciones para el estudio de diversos aspectos de la cognición que no pueden ser abordados desde la aplicación de baterías neuropsicológicas convencionales y que pueden representar una ayuda complementaria excelente al neuropsicólogo en su práctica clínica diaria.

1) Medición con precisión al milisegundo en las respuestas conductuales. Existen diversos test neuropsicológicos para establecer el nivel de deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple (EM). Algunos de los test más conocidos son el Paced Auditory Serial Addition Test, 3 segundos (PASAT-3s) (Tombaugh, 2006) o el Symbol Digit Modality Test (SDMT) (Smith, 1982) que permiten la evaluación de diversos procesos psicológicos afectados en estos pacientes como la memoria de trabajo, la atención o la velocidad de procesamiento entre otros. Estos test, como otros empleados en el estudio cognitivo de los pacientes, no permiten una evaluación del tiempo de respuesta con una gran precisión temporal dado que se responden mediante cuestionarios administrados usualmente con lápiz y papel. Con la llegada en el siglo pasado de la era digital, se han realizado diversas adaptaciones de las evaluaciones cognitivas para ser empleadas en ordenadores personales (Slick et al, 2000; Heitzer et al, 2018). Sin embargo, todavía existen ciertos reparos en la aplicación de este tipo de tecnología en los profesionales clínicos. Desde el campo de la Psicofisiología, el diseño

y la presentación de rutinas de estimulación es un hecho desde mediados del siglo pasado (Jane et al, 1962; Hillyard y Galambos, 1967). La aplicación de este tipo de tareas en el entorno digital muestra una ventaja fundamental que es el registro con precisión de milisegundos de las respuestas de los sujetos. En general, los dispositivos empleados son ratones, teclados o incluso teclados especiales con un número limitado de teclas para hacer más sencilla la realización de la respuesta por parte del sujeto experimental.

Un ejemplo de la aplicación de este tipo de tecnología en el estudio del deterioro cognitivo en pacientes con EM fue realizado por nuestro grupo (González-Rosa et al, 2006). En este estudio nos planteamos el objetivo fundamental de comprobar si el deterioro cognitivo se podía observar en diversas formas de la esclerosis múltiple, en particular, la forma remitente-recidivante (EMRR) y en la forma benigna (EMB). En la primera el interés radica en que es la forma más habitual de esta patología. En el segundo caso, el interés era explorar el deterioro cognitivo en la forma benigna de la que apenas había estudios previos. De hecho, en la práctica clínica, los pacientes EMB no participaban en programas de rehabilitación de su capacidad cognitiva porque se consideraba que la enfermedad no progresaba apenas en cuanto al deterioro físico o cognitivo.

Para realizar este estudio empleamos una rutina de estimulación adaptada de las tareas de señalización con claves centrales, por la cual el sujeto debe prestar atención a un punto de fijación en el centro de la pantalla y orientar, ensayo a ensayo, su foco atencional en función de lo que la clave (flecha) le indique. Por ejemplo, si la flecha que está en el centro de la pantalla indica hacia la derecha, el sujeto debe orientar su atención hacia ese lado sin retirar su punto de visión sobre la cruz central y responder con el botón derecho del ratón cuando apareciera un círculo con un damero de cuadrados rojos y blancos (estímulo objetivo), y no responder si el círculo mostraba un damero de cuadrados blancos y negros (estímulo estándar) (véase figura 1). La misma operación debía realizarse con la mano izquierda en el caso de que la focalización se produjera en el hemisferio izquierdo y apareciera de nuevo el estímulo objetivo.

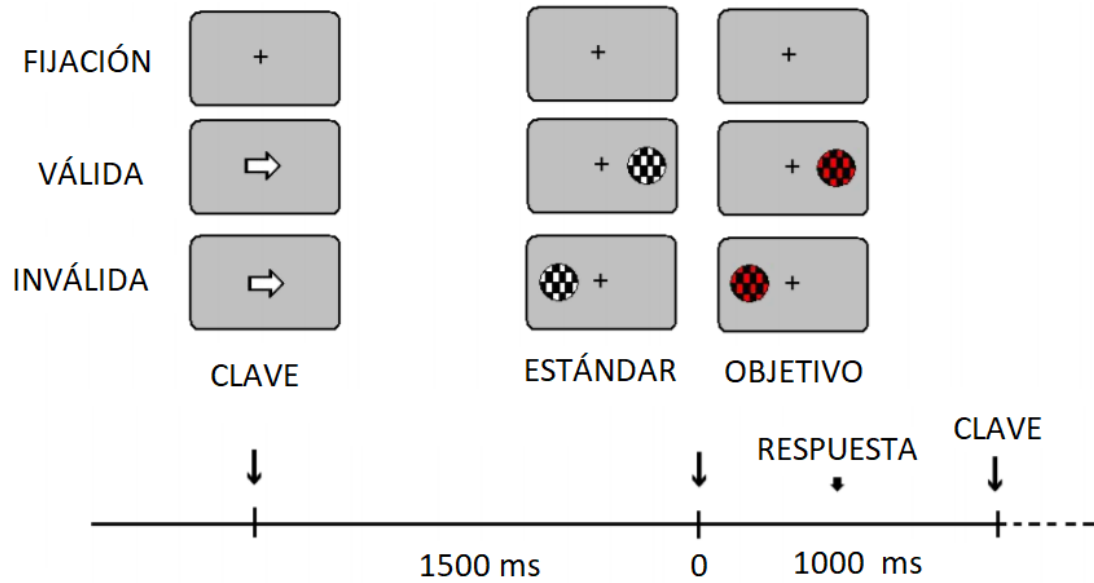


Figura 1. Esquema del paradigma experimental de claves centrales. Abreviatura: ms: milisegundo. Adaptado de González-Rosa et al, 2006.

De esta manera es posible estudiar diversos mecanismos cognitivos, como la orientación de la atención en función de las claves, el mantenimiento de estímulos relevantes en la memoria de trabajo o los correlatos neurales de la realización de la respuesta adecuada (Lu et al, 2009). Cuando se aplicó este paradigma experimental en la muestra de pacientes con EMRR, el primer resultado destacable es que se confirmaba la presencia de un deterioro atencional en estos pacientes tanto en los tiempos de reacción como en la precisión de sus respuestas. Sin embargo, más sorprendente resultaron los datos obtenidos en el grupo de EMB que mostraron incluso respuestas más lentas y menos precisas que las de los pacientes con la forma EMRR (véase figura 2). Este resultado mostraba que los pacientes con EMB y que habían pasado evaluaciones neuropsicológicas en las que no se apreciaba deterioro cognitivo considerable, sí lo mostraban cuando se empleaba este tipo de prueba atencional y se podían medir las respuestas con precisión de milisegundos.

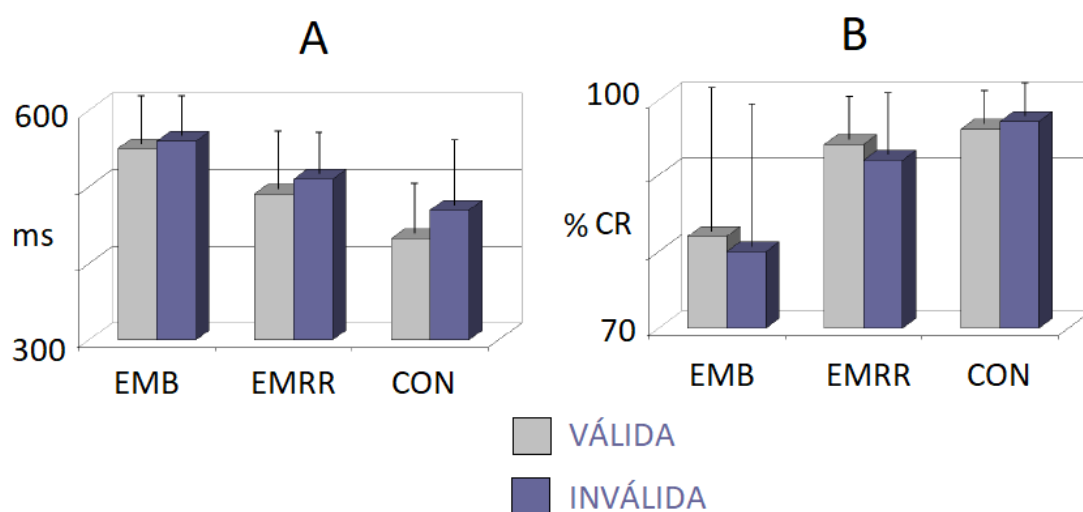


Figura 2. Tiempos de reacción y precisión de la respuesta expresada en porcentaje. Abreviaturas: EMRR, esclerosis múltiple remitente-recidivante; EMB, esclerosis múltiple benigna; CON, grupo control; VAL: Clave válida; INVAL: Clave inválida. Adaptado de González-Rosa et al, 2006.

Este tipo de aproximación la hemos realizado en otro tipo de poblaciones como la población mayor de 60 años para evaluar los posibles deterioros de las redes atencionales en el envejecimiento sano (Vazquez-Marrufo et al 2011). Para ello, aplicamos una tarea conocida como Attention Network Test (ANT) que está basada en el modelo de Posner sobre la atención con tres redes neurales principales (alerta, orientación y sistema ejecutivo) (Fan et al, 2002). En este caso, se fusionan dos tipos de paradigmas experimentales, por un lado, el que acabamos de describir sobre señalización con claves para la focalización de la atención en regiones espaciales concretas y por otro, con el paradigma de Eriksen de flancos para poder estudiar la actividad del sistema ejecutivo gestionando los conflictos generados por estímulos distractores próximos al estímulo objetivo (véase la figura 3 para un esquema de las condiciones experimentales).

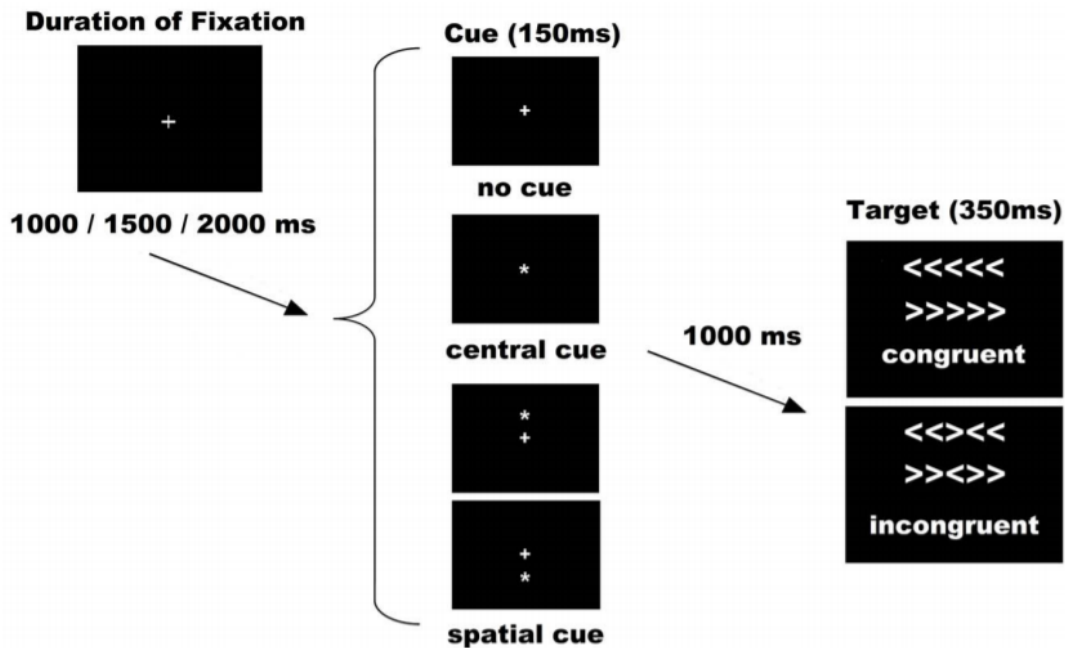


Figura 3. Esquema del paradigma “Attention Network Test” (ANT). Duration of fixation: Duración de la fijación. Cue: Clave. Target: Objetivo. Abreviatura: ms: milisegundo. Adaptado de Vazquez-Marrufo et al, 2014.

Aplicamos este test a dos muestras, una de personas mayores de 60 años y un grupo control de aproximadamente 30 años de edad media. Los resultados mostraron como era de esperar que los sujetos mayores de 60 años exhibieron un tiempo de reacción más lento que el grupo más joven. Sin embargo, analizando los datos por cada uno de los bloques experimentales empleados (tres bloques), se pudo comprobar que el grupo de personas mayores de 60 años, había realizado la prueba siguiendo estrategias cognitivas diferentes al principio y al final del experimento. Si bien al principio no habían seguido las claves para orientar su atención y por tanto focalizar su atención en regiones específicas del campo visual, al avanzar en la sesión experimental comenzaron a seguir las claves y mejorar sus respuestas hasta el punto de que no existían diferencias significativas con los sujetos más jóvenes. Es decir, la posibilidad de medir con alta precisión temporal reveló en este caso, que los sujetos mayores requieren más tiempo para incorporar las instrucciones en un proceso experimental pero que una vez que lo hacen sus respuestas no son tan diferentes respecto de sujetos más jóvenes. La aplicación de este tipo de pruebas proporciona no sólo una oportunidad de buscar diferencias estadísticamente significativas entre las variables como acabamos de ver

sino que también es posible emplear este tipo de datos (respuestas conductuales de los sujetos) para su uso con algoritmos de clasificación lo que permite por ejemplo la construcción de “clusters” o agrupaciones de sujetos con un determinado patrón en un conjunto de variables. Esto permite por ejemplo aislar diversos niveles de deterioro cognitivo en una muestra de pacientes e incluso la determinación de diversos cursos de deterioro en una enfermedad (González-Rosa et al, 2011).

2) Estudio de mecanismos cognitivos que no se expresan con comportamiento asociado. Uno de los grandes problemas a la hora de estudiar los mecanismos cognitivos es que no siempre es observable su efecto sobre el comportamiento. Por ejemplo, cuando un sujeto experimental está esperando la llegada de un estímulo tras haber sido advertido con una clave de que llegará en breve (clave temporal) o por donde aparecerá (clave espacial), sólo podremos observar si el sujeto mantiene su mirada en el punto de fijación pero no si está realmente preparándose para el estímulo que está por venir. Esa focalización sí es posible estudiarla empleando una aproximación psicofisiológica. En este caso se trata de la colocación de electrodos en el cuero cabelludo para realizar un electroencefalograma (EEG) de la actividad cerebral que se está produciendo en el intervalo entre la clave y el estímulo objetivo. Cuando se dispone de un montaje con al menos dos electrodos en la región central del cuero cabelludo (C3-C4) se puede observar como el voltaje en el cuero cabelludo va haciéndose más negativo conforme el sujeto aumenta su expectativa ante el estímulo que está a punto de aparecer. A esta onda lenta se le ha denominado Variación Negativa Contingente (VNC) y se ha sugerido que representa la actividad cortical de preparación sensorial y motora por parte del sujeto (Walter et al, 1964). En nuestro estudio de Vazquez-Marrufo et al (2014) se pudo comprobar que los pacientes con EM al margen de mostrar unos tiempos de reacción más lentos en todas las condiciones experimentales, mostraron asimismo un decremento de la amplitud de la VNC en las diversas claves experimentales lo que sugería que parte de los problemas atencionales expresados en las respuestas conductuales podían tener su origen en un mecanismo de expectativa deteriorado (menos eficaz, VNC menos amplia) en estos pacientes (véase figura 4).

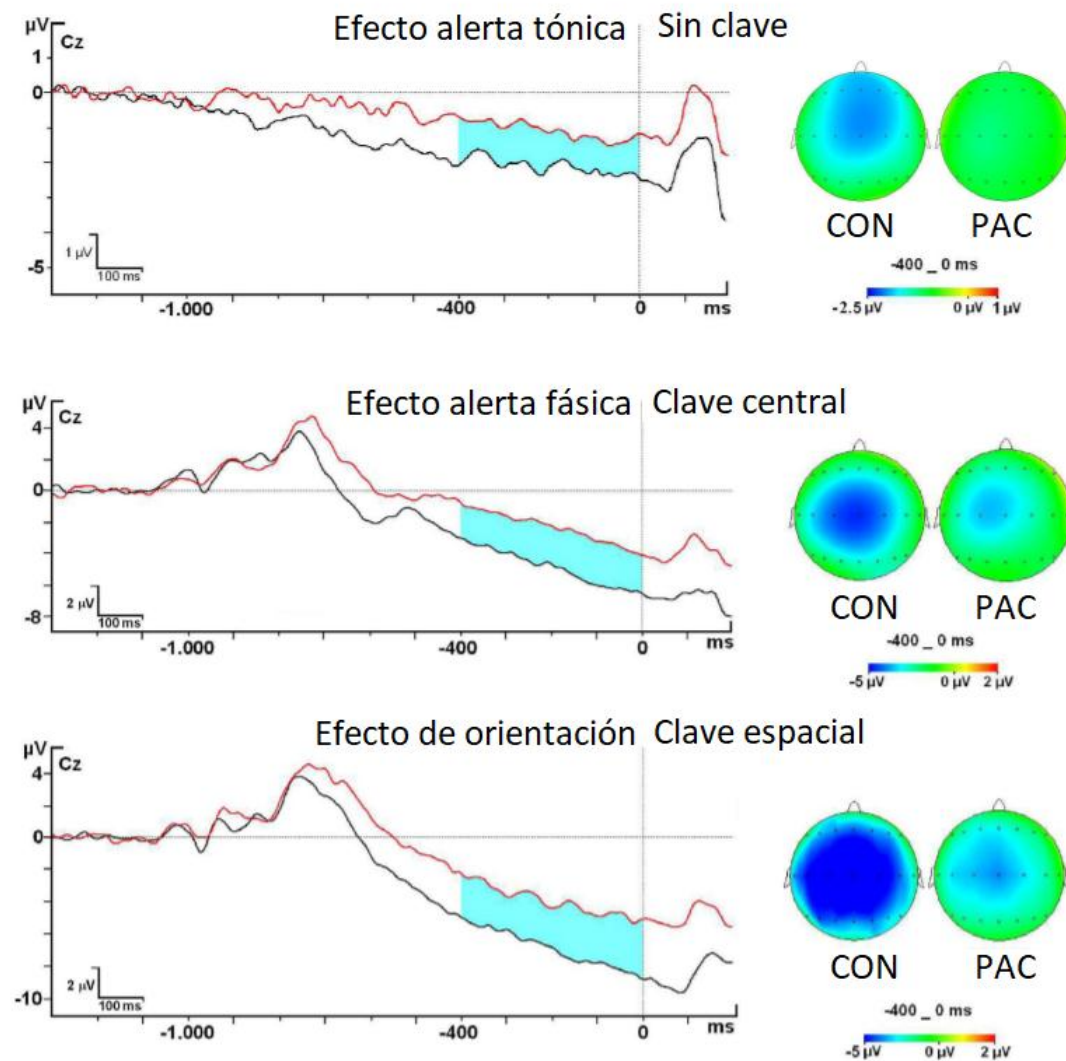


Figura 4. Variación contingente negativa (VNC) en el paradigma del ANT para pacientes con esclerosis múltiple (PAC) y sujetos control sano (CON). Abreviatura: ms: milisegundo, μV : microvoltio. Adaptado de Vazquez-Marrufo et al, 2014.

Un abordaje más complejo del estudio psicofisiológico puede ser el de la aplicación de software de localización de fuentes cerebrales para determinar las diferentes estructuras cerebrales a priori implicadas en los mecanismos cognitivos estudiados. Existen diversos programas informáticos que permiten el estudio de las fuentes cerebrales a partir de datos del EEG (LORETA, BESA, BRAINSTORM, etc). Empleando este último programa, nuestro grupo mostró que las estructuras cerebrales implicadas en las diferentes claves empleadas en este estudio son diferentes y por tanto se pueden

establecer modelos neurales sobre el procesamiento de la información y la jerarquía de los mecanismos implicados (Galvao-Carmona et al, 2014) (véase figura 5).

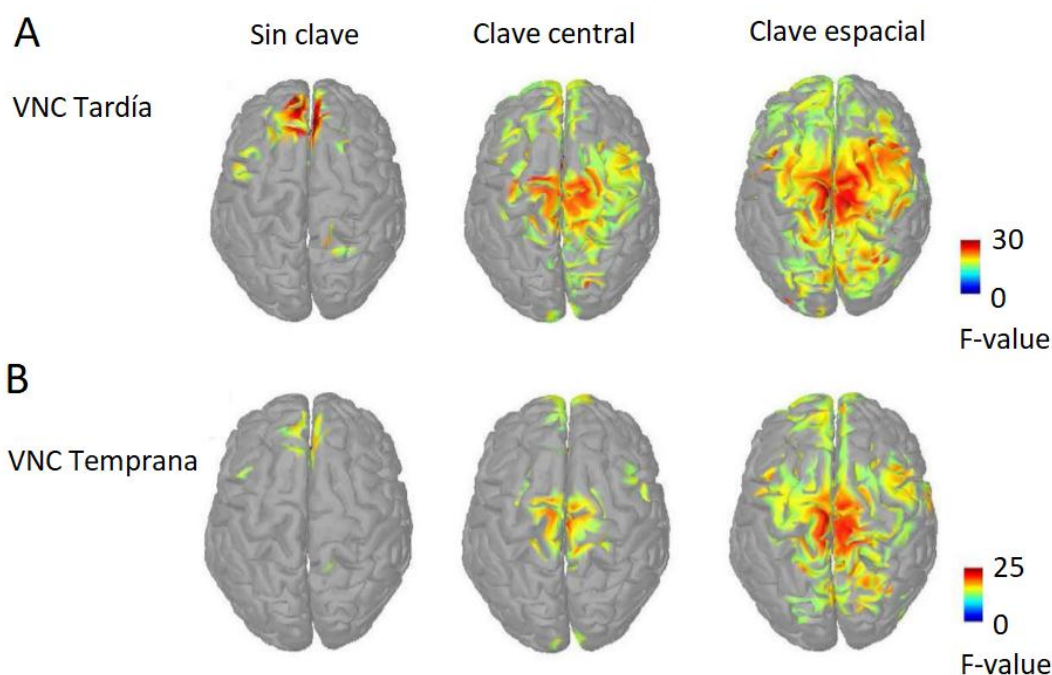


Figura 5. Resultados del análisis de fuentes cerebrales en el estudio del Attention Network Test (ANT) en sujetos sanos. En la parte superior de la figura (A) se observan los mapas de la actividad cerebral en las tres posibles condiciones según la aparición o no y el tipo de clave que produce la Variación Negativa Contingente (VNC) y 100 milisegundos antes de la llegada del estímulo objetivo. En la parte inferior (B), la actividad observada al comienzo del desarrollo de la variación negativa contingente (desde 500 a 400 ms antes de la llegada del estímulo objetivo).

En otro estudio de nuestro laboratorio en colaboración con el Hospital de La Charité de Berlín, analizamos las alteraciones que se producían en las mismas redes atencionales descritas anteriormente (alerta, orientación y ejecutivo) pero en este caso en una muestra de sujetos con trastorno de déficit de atención (TDA). Uno de los aspectos fundamentales de este estudio es que los pacientes con TDA eran adultos y además no estaban medicados para la enfermedad. Esta muestra se comparó con una muestra de sujetos sanos equivalentes en las principales variables sociodemográficas (edad, género,

dominancia manual y escolaridad). Los análisis incluyeron diferentes variables obtenidas durante la realización de la prueba. Entre ellas, el tiempo de reacción y porcentaje de aciertos, la latencia y amplitud de la variación negativa contingente así como de los componentes evocados por el estímulo objetivo. Se obtuvieron múltiples resultados que han sido presentados en el trabajo de tesis doctoral (García-Valdecasas, 2018) y que mostraban que los pacientes adultos con TDA poseen un tiempo de reacción más lento en todas las condiciones experimentales comparado con los sujetos sanos. Este resultado ha sido interpretado como un deterioro atencional generalizado en todas las redes atencionales de estos pacientes. El análisis psicofisiológico de la variación negativa contingente en estos pacientes confirmó que se producían alteraciones tanto en la amplitud del componente (menor para los pacientes) como en la distribución topográfica en todas las posibles condiciones de clave (sin clave, clave central y clave espacial) (véase figura 6).

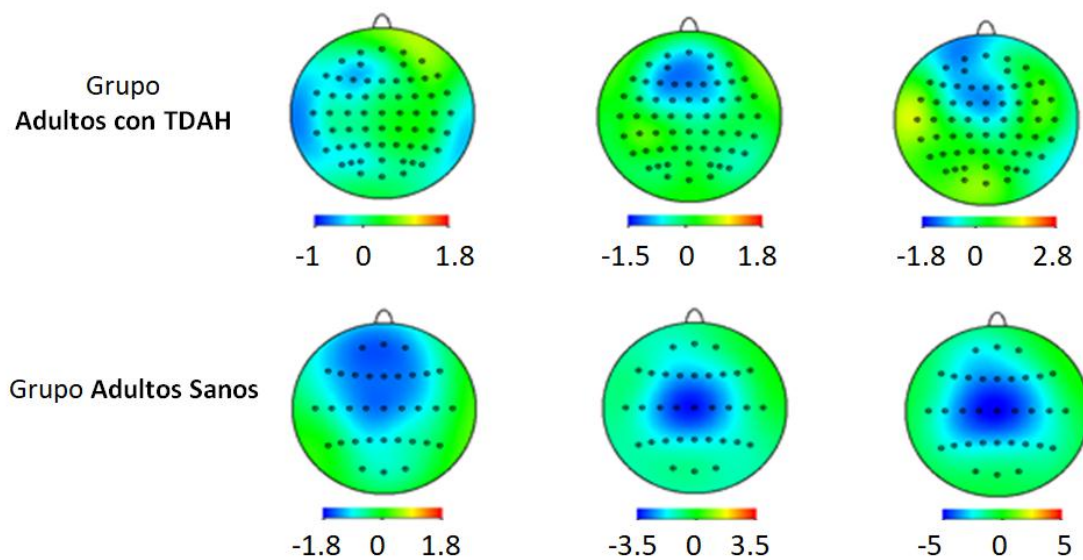


Figura 6. Distribución topográfica de la VNC en pacientes adultos con TDA y un grupo de sujetos control sanos. El intervalo presentado fue desde los 500 milisegundos previos hasta la llegada del estímulo objetivo. Las escalas reflejan los valores de amplitud en microvoltios. Adaptado de García-Valdecasas, 2018.

Lo que se puede apreciar en los mapas obtenidos es que la topografía del componente

VNC es diferente a la de los sujetos control. Además, su presencia sobre el cuero cabelludo como se puede observar en la figura 6 es irregular y poco focalizada comparado con una actividad negativa centrada y definida en los sujetos control. Las alteraciones en esta muestra de sujetos con TDA también aparecieron en la respuesta a los estímulos objetivo. La primera modulación que se presentó en la secuencia de los potenciales evocados fue en el componente N1 que se vio afectado para algunas de las condiciones experimentales en los pacientes con TDA. Las diferencias más claras se produjeron en el componente P3 entre ambos grupos. El análisis psicofisiológico en definitiva mostró las siguientes evidencias: 1) los pacientes mostraron dificultades para el mantenimiento de la alerta tónica; 2) Asimismo se observaron dificultades en el arranque de la alerta fásica provocada por la llegada de una clave de aviso; 3) se producía un decremento de la expectativa temporal y espacial en el intervalo entre la clave y el estímulo imperativo; y 4) se producía un empeoramiento del procesamiento del estímulo objetivo como se pudo comprobar por componentes como el N1 y el P3. Es decir, en este caso el análisis psicofisiológico no sólo es capaz de detectar alteraciones atencionales en estos pacientes sino además localizar posibles marcadores y proporcionar posibles interpretaciones acerca de los déficits específicos que los pacientes padecen.

3) Estudio de las redes por defecto y su relación con el procesamiento cognitivo. Un tercer nivel de análisis que no es posible mediante los procesos convencionales de la neuropsicología actual es el de poder analizar el efecto que la dinámica de las redes por defecto puede producir en nuestro procesamiento de la información. Ya existen múltiples estudios que han aislado diversos acoplamientos neurales que representan estas redes por defecto y las posibles funciones asociadas a los mismos (Mak et al, 2017). Una de las características funcionales de estas redes por defecto es que deben ser reducidas en su actividad para poder procesar eficazmente la información entrante en el cerebro. Un correlato electrofisiológico de esta reducción de la actividad de la red por defecto lo podemos encontrar en el ritmo alfa (8-12 Hz). Una posible relación sería que la frecuencia alfa correspondería con la actividad básica de la red por defecto y cuando la red ha de ser inhibida entonces se produce una concomitante reducción del ritmo alfa. Para un estudio de esta banda a lo largo del tiempo con una resolución en milisegundos es necesario recurrir a las técnicas de análisis tiempo-frecuencia del EEG (véase

Vazquez-Marrufo et al, 2001, para una descripción del método en castellano). De una manera sintetizada, el método consiste en la aplicación de un filtro sobre la señal en la banda deseada (p.e. banda alfa de 8-12 Hz), una rectificación posterior de la señal (todos los valores se hacen positivos) y el cálculo del promedio posterior. De esta manera es posible estudiar por un lado la actividad evocada por el estímulo, y por otro la desincronización relacionada a evento o ERD. Si a esta última se le sustrae el promedio de la actividad evocada, se obtiene lo que se conoce como actividad inducida o (non-phase activity), dado que es una modulación que aunque relacionada con la entrada de un estímulo realmente no está ligada en fase con la llegada del mismo. Recientemente, un estudio de nuestro laboratorio ha analizado las potenciales alteraciones que se producen en el procesamiento de la información en adolescentes con estados mentales de alto riesgo (EMAR). Estos sujetos, según una entrevista clínica centrada en síntomas básicos (o tempranos) muestran síntomas de encontrarse en un estado vulnerable que puede hacerlos progresar más adelante hacia el desarrollo de un trastorno psicótico en general, y de esquizofrenia en particular. Para estudiar las posibles alteraciones que estos adolescentes podrían estar experimentando en el procesamiento de la información realizamos una prueba en la que los sujetos debían indicar si las imágenes que se les presentaban les parecían agradables, desagradables o neutras. Las imágenes presentadas se categorizaron en tres posibilidades: 1) imágenes de objetos, monumentos, etc., donde no había presencia de sujetos humanos; 2) imágenes que contenían sujetos humanos en escenas sociales pero que en ningún momento dirigían su mirada hacia el sujeto experimental; 3) imágenes con sujetos humanos que de alguna manera dirigen su mirada o incluso señalan al sujeto experimental (véase figura 7 para una muestra de imágenes de las tres categorías).



Figura 7. Ejemplos de imágenes de las tres categorías empleadas en el estudio con sujetos con estados mentales de alto riesgo (EMAR). Las imágenes neutras no

mostraban personas, en las imágenes sociales no referenciales aparecían personas pero no dirigían la mirada hacia el sujeto experimental y en la tercera categoría (social referencial) se mostraban personas que miraban hacia el sujeto experimental.

A estas últimas imágenes las denominamos “referenciales” porque se relacionan con el pensamiento referencial en el sujeto participante (Senín-Calderón et al (2014). El abordaje psicofisiológico en este estudio era tanto demostrar posibles diferencias en las respuestas manuales realizadas al juzgar las imágenes por parte de los participantes como las posibles alteraciones en parámetros del EEG asociadas al procesamiento de las diferentes categorías estímulares. En el análisis de las respuestas conductuales se pudo observar que existía una diferencia marcada en la indicación de carácter desagradable de las imágenes referenciales por parte de los sujetos que componían la muestra EMAR frente al grupo de sujetos control. Es decir, efectivamente el procesamiento emocional de la información al menos en lo que al juicio se refiere parecía diferir en el grupo EMAR respecto del grupo control.

En el análisis de los parámetros del EEG analizamos en primer lugar la posibilidad de que se produjeran cambios en los potenciales evocados relacionados con la categorización estimular (complejo P2-N2), sin embargo no se observaron diferencias entre ambos grupos. En el caso de la técnica de análisis espectral tiempo-frecuencia, ésta sí mostró diferencias tanto en el procesamiento evocado como en el inducido por el estímulo en la frecuencia alfa. En particular, se observaba que los estímulos de la categoría sociales referenciales mostraban una menor reducción del trazado de la onda inducida en los sujetos EMAR lo que podría estar indicando que estos sujetos tratan de reducir la entrada de un estímulo que les resulta desagradable. Podemos concluir que este tipo de aproximación puede ser útil para la determinación de procesos internos de la cognición que se interrelacionan con el procesamiento de estímulos externos y que no es posible evaluar con los métodos convencionales desde la Neuropsicología.

4) Relación entre medidas psicofisiológicas cognitivas y marcadores de plasticidad neural. Una cuarta aproximación muy interesante es la de encontrar algunas variables neurofisiológicas que están relacionadas con el procesamiento cognitivo pero que al mismo tiempo pueden representar otros procesos que son de gran interés en el campo de la neuropsicología y en particular de la rehabilitación neuropsicológica. En este sentido,

dos de los principales interrogantes principales en el proceso de la rehabilitación es cuándo se encuentra el cerebro en un estado de plasticidad y qué variables psicofisiológicas estarían relacionadas con ese estado. Para arrojar un poco de luz sobre este particular, realizamos un estudio (Vazquez-Marrufo et al, 2008) donde empleamos un paradigma de claves centrales similar al que describimos anteriormente (véase figura 1). En este caso, realizamos un análisis de la potencia espectral de las diferentes bandas (desde delta hasta el gamma) en un intervalo aparentemente sin modulaciones producidas por los estímulos externos al sujeto. Este periodo fue de 512 milisegundos previos a la llegada del estímulo objetivo como se puede apreciar en la figura 8.

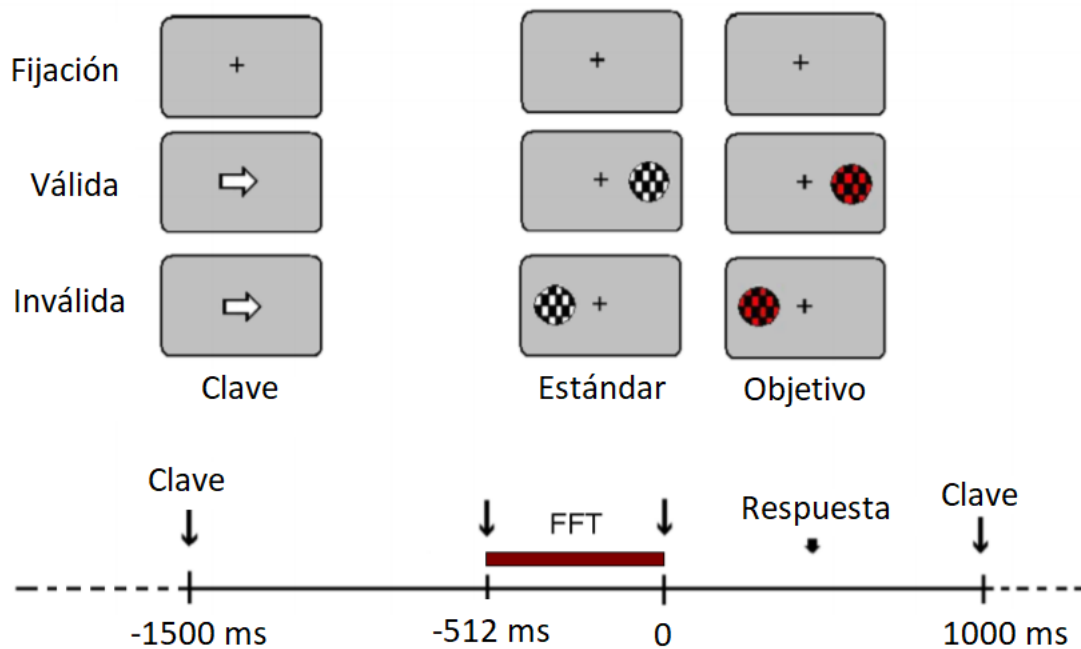


Figura 8. Esquema del diseño experimental de la rutina empleada para evaluar la potencia espectral de las bandas mediante la Fast-Fourier Transformation (FFT). La barra indica el intervalo tomado para su cálculo.

Una vez calculado el análisis de la potencia espectral de las distintas frecuencias en ese intervalo, los resultados mostraron que algunos de los pacientes con la forma remitente-recidivante (EMRR) mostraban un incremento de la potencia espectral en concreto para las bandas altas del espectro (beta y gamma) y valores normales para el resto (véase

figura 9). El análisis sobre la muestra de los pacientes con la forma benigna (EMB) o los sujetos sanos no mostraron esos cambios. La ausencia de este incremento (controles y EMB) no se produjo a nivel de grupo ni individualmente lo que muestra un alto nivel de especificidad por parte de estas medidas.

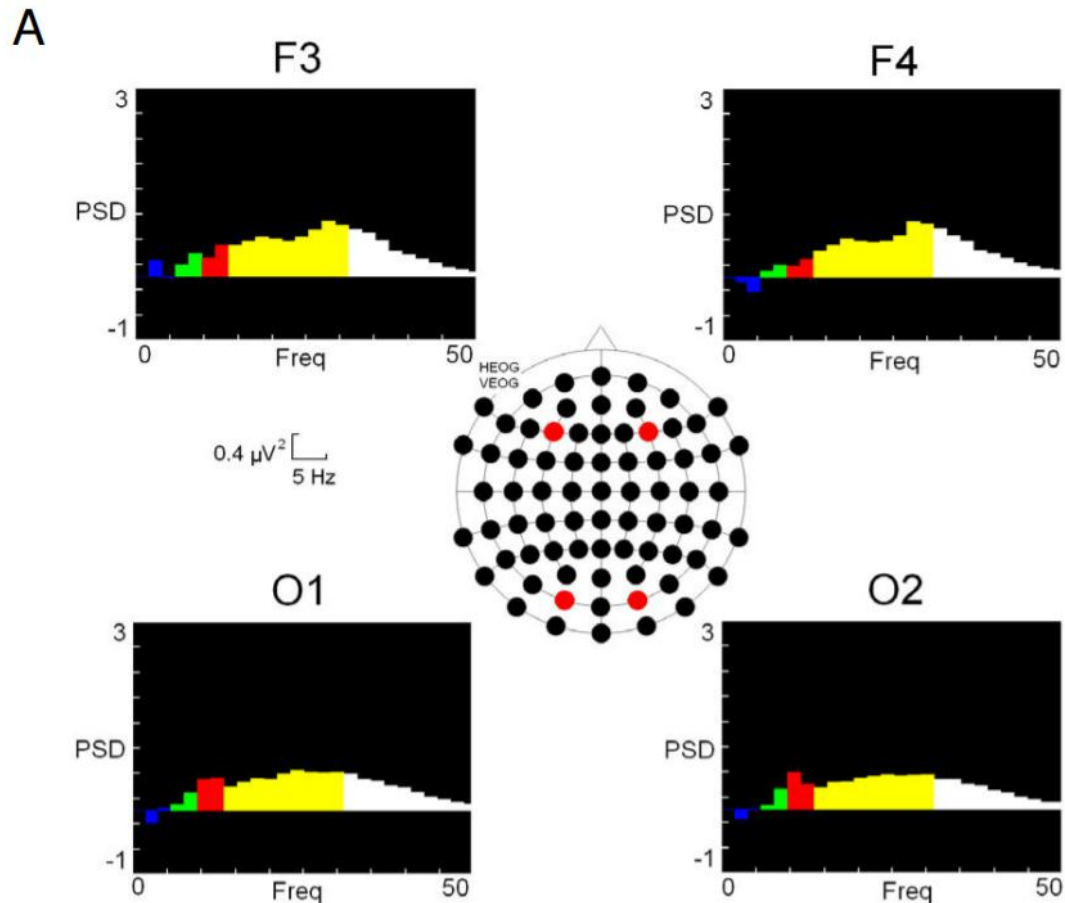


Figura 9. Espectrograma resultado de la sustracción de la potencia espectral de las bandas del EEG en los pacientes con la forma remitente-recidivante menos la potencia espectral presente en los sujetos control sanos. Nótese el incremento de las bandas altas (beta y gamma) sobre todo en regiones frontales.

El hecho de que sólo algunos de los sujetos con la forma EMRR y ninguno de los EMB o controles sanos mostraran estas alteraciones nos hizo sugerir que el incremento de las bandas de alta frecuencia (beta y gamma) podrían ser el correlato de un estado de mayor excitación cortical propio de los mecanismos de compensación por parte del cerebro

cuando se produce un brote neurológico en estos pacientes. En el caso de los pacientes con EMRR, tras un brote, estos mecanismos se activarían y por eso algunos de los pacientes de nuestra muestra presentan este incremento pero también es posible encontrar pacientes en este grupo que ya han agotado esos mecanismos compensatorios y por tanto no muestran el incremento. Se trataría por tanto de un mecanismo transitorio tras el brote. En el caso de los pacientes con EMB, el declive cognitivo es tan leve y lento en su evolución que tal vez los mecanismos compensatorios no sean activados y por ello no aparecen en el registro de su actividad cerebral.

Se ha podido comprobar por tanto, que en algunas ocasiones los parámetros neurofisiológicos pueden indicar correlatos de los mecanismos cognitivos pero al mismo tiempo estar relacionados con el funcionamiento neuronal independiente de la cognición aunque por supuesto pueden ser muy relevantes para los procesos de reparación y rehabilitación.

CONCLUSIONES

Como conclusión queremos destacar que, tal y como se ha podido comprobar con las evidencias mostradas en el apartado anterior, el deterioro cognitivo no puede ser abordado sólo y exclusivamente con baterías neuropsicológicas. Se ha podido observar por ejemplo que a veces es necesario un estudio con buena resolución temporal para demostrar cambios sutiles en el estado cognitivo de algunos pacientes. En otros casos, el mecanismo o mecanismos cognitivos a estudio no están directamente relacionados a la conducta y su estudio exige marcadores neurofisiológicos que nos permitan observarlos sin la necesidad de la respuesta del paciente. En una tercera aproximación, hemos podido mostrar que existen incluso mecanismos cognitivos que no están implicados ni siquiera directamente con el procesamiento de la información pero que pueden influir en el mismo y que por tanto requieren nuevos enfoques en la observación y el planteamiento de modelos del funcionamiento global del cerebro. Por último, hemos podido comprobar la posibilidad de que los parámetros neurofisiológicos estén relacionados con el procesamiento cognitivo pero también con la actividad neural que estaría relacionada indirectamente con la rehabilitación de la propia cognición.

Es necesario destacar que una de las controversias en la aplicación de estas técnicas es

la falta de estudios de replicabilidad o test-retest que se han realizado en estos parámetros. Esta falta de estudios se observa tanto a nivel de grupo y particularmente a nivel individual. Este hecho no ha permitido realizar conclusiones sólidas en muchos estudios dada la heterogeneidad que parece mostrar estas medidas entre dos grupos a comparar o incluso entre sujetos de un mismo grupo. En este sentido, cada vez son más los estudios que están desarrollando las pruebas necesarias para valorar la fiabilidad de estas medidas en estudios longitudinales o individuales a través incluso de estimadores como el coeficiente de variación (Cassidy et al, 2012; Vazquez-Marrufo et al, 2013 y Vazquez-Marrufo et al, 2017). Un aspecto que hay que destacar es que la fiabilidad depende mucho de la tarea psicológica empleada lo que implica que la validación de los parámetros debe realizarse específicamente para cada paradigma experimental empleado.

Sin duda, el campo de la neurofisiología de la cognición muestra múltiples potenciales aplicaciones que todavía tienen una gran posibilidad de desarrollo y proyección. Debe ser, por tanto, una disciplina que proporcione apoyo a la neuropsicología para un estudio preciso de la cognición y de las posibles causas de su deterioro.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido desarrollado bajo el marco del Proyecto PSI2016-78133-P del Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de España.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Armanfard N, Komeili M, Reilly JP, Connolly J. “A Machine Learning Framework for Automatic and Continuous MMN Detection with Preliminary Results for Coma Outcome Prediction.” *IEEE J Biomedical Health Informatics*. Oct 24. 2018.

Cassidy SM, Robertson IH, O'Connell RG. “Retest reliability of event-related potentials: evidence from a variety of paradigms.” *Psychophysiology*. May;49(5):659-64. 2012.

- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. "Testing the efficiency and independence of attentional networks." *J Cognitive Neuroscience*. Apr 1;14(3):340-7. 2002.
- Galvao-Carmona A, González-Rosa JJ, Hidalgo-Muñoz AR, Páramo D, Benítez ML, Izquierdo G, Vázquez-Marrufo M. "Disentangling the attention network test: behavioral, event related potentials, and neural source analyses." *Frontiers Human Neuroscience*. Oct 13;8:813. 2014.
- García-Valdecasas Colell, Macarena. "Análisis psicofisiológico de las alteraciones atencionales en TDAH adultos". Tesis doctoral. Universidad de Sevilla. Sevilla. 2018.
- Gazzaniga, Michael. *The Cognitive Neurosciences*. The MIT Press. London. 2009.
- Gonzalez-Rosa JJ, Vazquez-Marrufo M, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gamero MA, Gomez CM, Izquierdo G. "Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis." *BMC Neuroscience*. May 19;7:39. 2006.
- Gonzalez-Rosa JJ, Vazquez-Marrufo M, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gomez-Gonzalez CM, Izquierdo G. "Cluster analysis of behavioural and event-related potentials during a contingent negative variation paradigm in remitting-relapsing and benign forms of multiple sclerosis." *BMC Neurology*. Jun 2;11:64. 2011 .
- Guger C, Spataro R, Allison BZ, Heilinger A, Ortner R, Cho W, La Bella V. "Complete Locked-in and Locked-in Patients: Command Following Assessment and Communication with Vibro-Tactile P300 and Motor Imagery Brain-Computer Interface Tools." *Frontiers Neuroscience*. May 5;11:251. 2017.
- Heitzer AM, Ashford JM, Harel BT, Schembri A, Swain MA, Wallace J, Ness KK, Wang F, Zhang H, Merchant TE, Robinson GW, Gajjar A, Conklin HM. "Computerized assessment of cognitive impairment among children undergoing radiation therapy for medulloblastoma." *Journal of Neurooncology*. Nov 22. 2018.
- Hillyard SA, Galambos R. "Effects of stimulus and response contingencies on a surface negative slow potential shift in man." *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*. Apr;22(4):297-304. 1967.

- Jane JA, Smirnov GD, Jasper HH. "Effects of distraction upon simultaneous auditory and visual evoked potentials." *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*. Jun;14:344-58. 1962.
- Kanai R, Rees G. "The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition." *Nature Reviews Neuroscience*. Apr;12(4):231-42. 2011.
- Lu ZL, Tse HC, Doshier BA, Lesmes LA, Posner C, Chu W. "Intra- and cross-modal cuing of spatial attention: Time courses and mechanisms." *Vision Research*. Jun;49(10):1081-96. 2009.
- Mak LE, Minuzzi L, MacQueen G, Hall G, Kennedy SH, Milev R. "The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Brain Connect*. Feb;7(1):25-33. 2017.
- Senín-Calderón, C., Rodríguez-Testal, J.F., Perona-Garcelán, S. *El pensamiento referencial: aspectos psicopatológicos y del desarrollo*. CreateSpace Independent Publishing Platform, Charleston, SC, 2014.
- Slick DJ, Iverson GL, Green P. "California Verbal Learning Test indicators of suboptimal performance in a sample of head-injury litigants." *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*. Oct;22(5):569-79. 2000.
- Smith, A. *Symbol Digits Modalities Test*. Western Psychological Services. Los Angeles. 1982.
- Tombaugh TN. "A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)". *Archives of Clinical Neuropsychology* 21 (1): 53–76. 2006.
- Vázquez-Marrufo M, Luisa Benítez M, Rodríguez-Gómez G, Galvao-Carmona A, Fernández-Del Olmo A, Vaquero-Casares E. "Attentional neural networks impairment in healthy aging." *Revista de Neurología*. Jan 1;52(1):20-6. 2011.
- Vázquez-Marrufo M, González-Rosa JJ, Galvao-Carmona A, Hidalgo-Muñoz A, Borges M, Peña JL, Izquierdo G. "Retest reliability of individual p3 topography assessed by high density electroencephalography." *PLoS One*. May 1;8(5):e62523. 2013.
- Vázquez-Marrufo M, Galvao-Carmona A, González-Rosa JJ, Hidalgo-Muñoz AR, Borges M, Ruiz-Peña JL, Izquierdo G. "Neural correlates of alerting and

orienting impairment in multiple sclerosis patients.” *PLoS One*. May 12;9(5):e97226. 2014.

Vázquez-Marrufo M, Galvao-Carmona A, Benítez Lugo ML, Ruíz-Peña JL, Borges Guerra M, Izquierdo Ayuso G. ” Retest reliability of individual alpha ERD topography assessed by human electroencephalography.” *PLoS One*. Oct 31;12(10):e0187244. 2017.

Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC, Winter AL. “Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain.” *Nature*. Jul 25;203:380-4. 1964.