

## ORIGINAL

### Potenciales evocados cognitivos (P300) en pacientes con hidrocefalia de presión normal

M.D. de la Calzada<sup>a</sup>, M.A. Poca<sup>a,b,\*</sup>, J. Sahuquillo<sup>a,b</sup>, M. Matarín<sup>a</sup>, M. Mataró<sup>c</sup> y E. Solana<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Departamento de Psiquiatría y Psicología Clínica, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 4 de mayo de 2009; aceptado el 24 de septiembre de 2009

#### PALABRAS CLAVE

Hidrocefalia de presión normal;  
Neuropsicología;  
Potenciales evocados cognitivos;  
Potenciales evocados visuales;  
P300

#### Resumen

**Objetivos:** Determinar la respuesta a los potenciales evocados visuales (P300) en pacientes con hidrocefalia de presión normal (NPH) antes y después de la implantación de una derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR) y establecer su relación con la situación clínica y cognitiva antes y después del tratamiento quirúrgico.

**Métodos:** Estudio prospectivo en una serie de 26 pacientes con NPH a los que se realizó una valoración clínica y neuropsicológica y se analizó la P300 antes y 6 meses después del tratamiento quirúrgico. Los resultados de la P300 de los pacientes antes y después del tratamiento se compararon con los de un grupo control de 18 voluntarios sanos.

**Resultados:** Once de los pacientes con una NPH (42,3%) presentaron onda P300 antes del tratamiento quirúrgico, mientras que esta onda estaba presente en los 18 individuos del grupo control (100%). La latencia de la onda fue significativamente superior en los pacientes que en el grupo control. Seis meses después de la implantación de la derivación de LCR, 20 (76,9%) de los pacientes con NPH presentaron la onda P300, sin que hubiera diferencias significativas en las latencias de la onda entre ambos grupos. No hubo diferencias en los estudios neuropsicológicos y en el grado de independencia en la realización de las actividades de la vida diaria entre los pacientes que presentaron la P300 antes de la cirugía y los que no la presentaron, ni entre los cambios de la P300 y los cambios clínicos o cognitivos después del tratamiento quirúrgico.

**Conclusiones:** Un porcentaje importante de pacientes con una NPH no presentan onda P300 o su latencia está incrementada. Estas alteraciones pueden revertirse en muchos pacientes al implantar una derivación de LCR

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 26382app@comb.es (M.A. Poca).

**KEYWORDS**

Normal pressure hydrocephalus; Neuropsychology; Cognitive event-related brain potentials; Visual event-related potentials; P300

**Cognitive event-related brain potentials (P300) in patients with normal pressure hydrocephalus. Results of a prospective study****Abstract**

**Objective:** To determine the response to cognitive event-related potentials (P300) in patients with normal-pressure hydrocephalus (NPH) and their relationship with clinical and cognitive status before and after shunt surgery.

**Methods:** We performed a prospective study in a series of 26 patients with NPH who underwent clinical and cognitive assessment before surgery and 6 months afterwards. Visual P300 potentials obtained before and after treatment were also compared with those obtained in 18 healthy volunteers.

**Results:** Before shunting, the P300 wave was detected in 11 (42.3%) NPH patients, compared with the 18 (100%) volunteers. Six months after shunting, the P300 wave was found in 20 (76.9%) NPH patients. P300 latency was significantly longer in NPH patients than in the control group before surgery, but not at 6 months after surgery. No significant differences in neuropsychological studies or in the level of dependence for daily life activities were found between the subgroups of NPH patients with and without pre-surgical P300 waves, or between changes in P300 parameters and clinical and cognitive changes.

**Conclusions:** The P300 wave was delayed or undetectable in a substantial percentage of patients with NPH before surgery. These alterations can be reversed by shunting. P300 analysis and neuropsychological tests could be complementary measures to evaluate functional status in patients with NPH.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La hidrocefalia de presión normal (*normal pressure hydrocephalus* [NPH]) es un síndrome en el que los pacientes presentan alteración de la marcha, incontinencia de esfínteres y alteraciones cognitivas en el contexto de una dilatación del sistema ventricular. El cuadro clínico puede mejorar completa o parcialmente después de la implantación de una derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>1</sup>. Esta entidad es una de las pocas causas de demencia tratables. Sin embargo, a pesar del incremento en la prevalencia de este síndrome y de la publicación de guías de práctica clínica, todavía hoy hay controversia en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. En los pacientes con sospecha del síndrome, los estudios de la dinámica del LCR y la monitorización continua de la presión intracraneal constituyen los pilares fundamentales del diagnóstico de la NPH. La valoración neuropsicológica ayuda a establecer un diagnóstico diferencial con otras causas de deterioro cognitivo y permite cuantificar la situación basal del paciente en el momento del diagnóstico y valorar los cambios después de la cirugía.

Diversos autores han propuesto que la onda P300 que se genera al aplicar estímulos visuales o auditivos (potenciales relacionados con eventos [PRE]) puede ser una herramienta útil para la valoración objetiva de algunas funciones cognitivas como la atención y la memoria a corto plazo<sup>2-4</sup>. La onda P300 es una deflexión positiva de voltaje con una latencia de unos 300 ms en el EEG. El análisis de la P300 (presencia de la onda, latencia y amplitud) contribuye a determinar el estado cognitivo previo y los cambios que se producen después del tratamiento<sup>5,6</sup>. En pacientes con enfermedad de Alzheimer,

enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y síndrome postraumático se han establecido asociaciones entre la latencia en la aparición de la P300 y el nivel de funcionamiento cognitivo de los enfermos<sup>7-17</sup>. En estos pacientes puede haber un aumento de la latencia en la obtención de la P300 que se asocia con un deterioro de las habilidades cognitivas. Después del tratamiento, cuando los pacientes mejoran, la latencia de la onda suele reducirse.

Hasta la fecha, sólo existe un estudio publicado en 1993 que analiza la P300 en pacientes con NPH<sup>18</sup>. En ese estudio se registraron potenciales cognitivos auditivos y se realizó una valoración neuropsicológica simultánea a un grupo de 7 pacientes con NPH antes y después del tratamiento quirúrgico. Los autores concluyeron que había asociación entre la mejoría posquirúrgica del estado cognitivo y una reducción en la latencia y un incremento de la amplitud de la P300.

Los objetivos de este estudio son: a) determinar las características de la onda P300 en una serie de pacientes con diagnóstico de NPH y compararlas con las de un grupo control; b) determinar los cambios que se producen en la latencia y la amplitud de la P300 después del tratamiento quirúrgico, y c) establecer la relación de la amplitud y la latencia de la P300 con el estado cognitivo de los pacientes antes y después de la implantación de una derivación de LCR.

## Pacientes y métodos

Estudio prospectivo de una serie de 37 pacientes con diagnóstico de NPH ingresados de forma consecutiva en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Vall d'Hebron

entre marzo de 1995 y abril de 1998. Todos los pacientes presentaban una historia de alteraciones de la marcha, alteraciones cognitivas y/o incontinencia de esfínteres asociados a una dilatación del sistema ventricular (índice de Evans > 0,3)<sup>19</sup>. De acuerdo con el protocolo de estudio de nuestro servicio<sup>20-22</sup>, en todos los casos se constató la existencia de una alteración de la dinámica del LCR (resistencia a la reabsorción del LCR > 10 mmHg/ml/min) o la presencia de ondas B en un porcentaje  $\geq 10\%$  del registro gráfico de la PIC<sup>21</sup> y se implantó una derivación de LCR ventriculoperitoneal de baja presión de apertura. De la serie inicial de 37, se descartó a 8 pacientes porque no tenían potenciales visuales o eran muy patológicos, lo que invalidaba el resultado de los potenciales cognitivos, y a 3 pacientes por falta de seguimiento. La serie final incluyó a 26 pacientes (13 varones y 13 mujeres, con una media de edad de  $70,9 \pm 8,6$  [49-82] años), a los que en todos los casos se realizó una valoración clínica y neuropsicológica y se practicaron potenciales evocados visuales y cognitivos antes de la cirugía y 6 meses después del tratamiento quirúrgico.

Los resultados de la exploración neuropsicológica y de la P300 (latencia y amplitud) se compararon con los de un grupo control constituido por 18 voluntarios sanos sin antecedentes neurológicos ni neuropsicológicos (9 varones y 9 mujeres, con una media de edad de  $68,8 \pm 5,7$  [62-81] años) reclutados entre el personal del hospital y conocidos o familiares de los pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre la edad del grupo de pacientes y la del grupo control ( $U = 175,5$ ;  $p = 0,258$ ). Tanto los pacientes como los voluntarios aceptaron participar en el estudio después de ser informados y conocer sus características y objetivos. Para la realización de las exploraciones invasivas necesarias para el diagnóstico de la enfermedad de los pacientes, se utilizó un consentimiento escrito. Sin embargo, dado el carácter no invasivo de la P300, se consideró que el consentimiento verbal era suficiente. La información generada por todos los estudios practicados a los pacientes y voluntarios participantes en el estudio fue tratada de acuerdo con los principios de la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos.

### Valoración clínica y neuropsicológica

Para establecer el grado de afección clínica de los pacientes se utilizó la escala de NPH diseñada en nuestro centro<sup>23</sup>, que determina la severidad del síndrome a través de sus tres síntomas principales: alteraciones de la marcha, alteraciones cognitivas e incontinencia de los esfínteres. La mínima puntuación posible es 3 puntos: el paciente se encuentra encamado, no tiene contacto con el medio y sufre incontinencia urinaria y fecal (estado vegetativo o de mínima conciencia). Una puntuación máxima de 15 corresponde a una marcha normal, sin alteraciones objetivas o subjetivas en el control de los esfínteres y sin alteraciones cognitivas o sólo evidenciables mediante valoración neuropsicológica exhaustiva (tabla 1).

Además de la escala de NPH, se aplicaron a cada paciente o familiar cercano escalas funcionales para valorar el grado de independencia en la realización de las actividades de la vida diaria: Rapid Disability Rating Scale-2 (RDRS-2), que valora el grado de disfunción en las actividades de la

**Tabla 1** Escala de hidrocefalia de presión normal

Valoración de la marcha (M)	
Paciente encamado. Sin deambulación autónoma	1
Deambulación autónoma pero con ayuda	2
Marcha independiente pero inestable. Sufre caídas	3
Marcha anormal pero estable	4
Marcha normal	5
Funciones cognitivas (FC)	
Paciente en estado vegetativo o mínima conciencia	1
Demencia severa	2
Alteraciones de la memoria con trastornos conductuales	3
Alteraciones de la memoria reciente	4
Alteraciones cognitivas sólo objetivadas por tests específicos	5
Control de esfínteres (CE)	
Incontinencia urinaria y fecal	1
Incontinencia urinaria continua	2
Incontinencia urinaria esporádica	3
Urgencia miccional	4
Control de esfínteres normal	5

La puntuación del paciente se obtiene a partir de la suma en las puntuaciones de los tres apartados: M + FS + CE.

vida diaria (AVD) a partir de 18 ítems puntuados de 1 (sin necesidad de ayuda para realizar las actividades) a 4 (incapacidad para llevar a cabo la tarea)<sup>24</sup> y el Test del Informador, que registra los cambios cognitivos subjetivos observados por un familiar cercano a partir de la respuesta a 17 ítems puntuados de 1 (mejor) a 5 (peor)<sup>25,26</sup>.

La evaluación neuropsicológica incluyó varios tests dirigidos a valorar diferentes aspectos cognitivos, tales como la memoria, la velocidad de procesamiento de la información y las funciones del lóbulo frontal<sup>22,27</sup>. Los tests seleccionados fueron los siguientes: Trail Making Test A y B, que valoran la velocidad psicomotriz, atención dividida y flexibilidad mental; fluencia verbal, en el que los pacientes han de nombrar tantos animales como puedan en 1 min y los Dígitos Directos e Inversos de la Wechsler Memory Scale, que permite cuantificar la atención y la memoria de trabajo.

### Valoración neurofisiológica

La onda P300 fue evocada visualmente utilizando la metodología denominada *oddball* en un equipo Brainlab. Durante la prueba, se presentaron estímulos visuales binoculares en un damero reversible a pantalla completa con una luminancia de  $90 \text{ cd/m}^2$  en un monitor TFT de 19", en el que el estímulo diana se presentó en un tablero de damas rojo y negro, y el estímulo distractor en un tablero blanco y negro. El tamaño de los cuadros del damero utilizado era de 30' de arco visual. Cada ensayo consistió en 82 estímulos distractores y 18 estímulos diana. Los estímulos se aplicaron al azar, uno cada 2 s. Los pacientes fueron instruidos para contar mentalmente el número de estímulos diana y al final de cada ensayo se les preguntaba el número total de estímulos detectados. Siempre el mismo examinador obtuvo tanto los

potenciales evocados como los cognitivos de pacientes y controles. Con la finalidad de confirmar la reproducibilidad de las medidas, se realizaron dos ensayos en cada individuo. Si el número que proporcionaba el sujeto valorado era erróneo, se repetían ambos ensayos.

La media de los potenciales evocados fue computarizada separadamente en Fz, Cz y Pz para cada categoría de ensayo y estímulos (diana/no diana), mediante un programa semiautomático de detección de picos (Brainlab). En este estudio la P300, que habitualmente se identifica como la onda positiva más amplia a nivel de Pz que aparece en un lapso entre 300 y 600 ms después de la presentación del estímulo<sup>28</sup> (fig. 1), fue valorada entre los 300 y los 750 ms, al considerar que su latencia podría estar prolongada<sup>29</sup>.

Con la finalidad de descartar posibles alteraciones visuales que pudieran interferir en el resultado de las pruebas, en todos los pacientes y los voluntarios sanos se constató que presentaban potenciales evocados visuales normales, valorados de forma independiente en cada ojo. Para reducir los posibles artefactos, los potenciales evocados visuales y cognitivos se registraron en las mismas condiciones, tanto en los pacientes como en los voluntarios sanos, y siempre entre las 15.00 y las 16.00. Para evitar la influencia de la somnolencia posprandial, los pacientes y los voluntarios habían finalizado el almuerzo antes de las 13.00.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos). Para establecer el tipo de distribución de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. La variables que siguieron una distribución normal se describieron mediante la media y la desviación estándar y las que siguieron una distribución no normal, mediante el intervalo intercuartílico. En el análisis estadístico se utilizaron los siguientes tests no paramétricos: a) comparación entre grupos: test de la U de Mann-Whitney; b) comparación de variables prequirúrgicas y posquirúrgicas: el test de Wilcoxon de rangos; c) análisis de diferencias de la frecuencia de caso: tests de Fisher y McNemar ( $\chi^2$ ), y d) correlación entre variables: el test de correlación de rangos de Spearman. Asimismo, se calculó el porcentaje de cambios neuropsicológicos prequirúrgicos y posquirúrgicos mediante la fórmula:

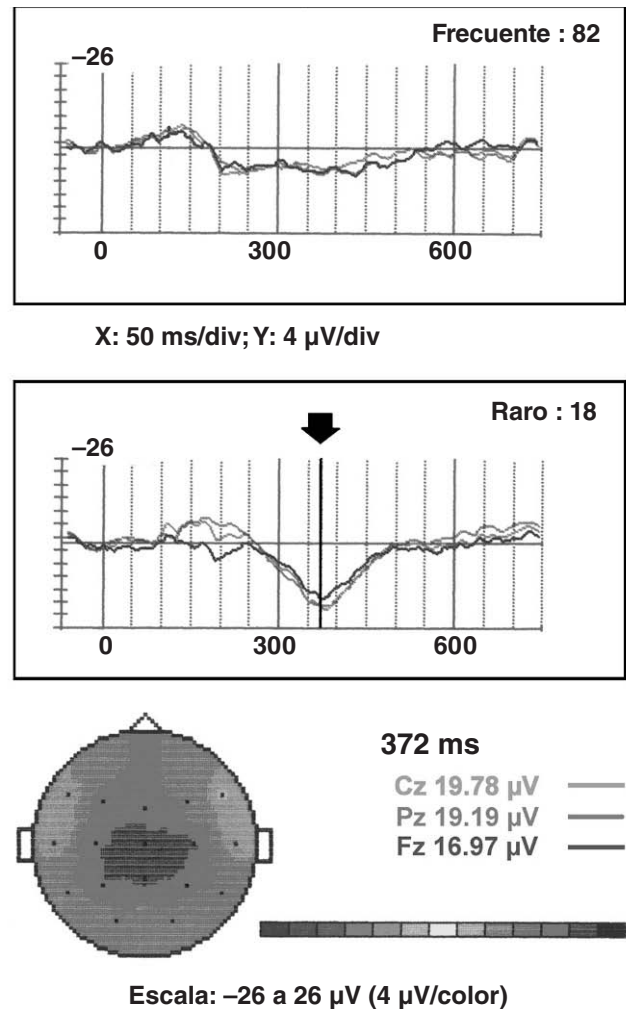
$$(\text{tras cirugía} - \text{antes de cirugía}) / \text{antes de cirugía} \times 100$$

Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Síntomas clínicos

Antes del tratamiento quirúrgico, 19 pacientes (73%) presentaban la tríada clínica completa, 5 pacientes (19%) presentaban alteraciones de la marcha o incontinencia de esfínteres junto con alteraciones cognitivas y 2 pacientes (7,6%) presentaban únicamente alteraciones cognitivas. Seis meses después de la implantación de una derivación de



**Figura 1** Onda P300 obtenida en uno de los voluntarios del grupo control. La P300 aparece a los 372 ms (flecha) y muestra una amplitud de 19,2 µV. Las tres líneas de las gráficas que aparecen en distinta tonalidad de gris corresponden a la respuesta registrada en los electrodos situados en la cisura interhemisférica a nivel de la cisura frontoparietal Fz, vértex Cz y cisura parietoccipital Pz.

LCR ventriculoperitoneal, 23 pacientes (88%) presentaron mejoría clínica (incremento de 1 o más puntos en la escala NPH). De acuerdo con esta escala, la marcha mejoró en 20 pacientes (83%); las funciones cognitivas, en 13 pacientes (50%), y la incontinencia de esfínteres, en 17 pacientes (85%). Los cambios clínicos detectados después de la cirugía fueron estadísticamente significativos, tanto al valorar la puntuación total de la escala NPH ( $U = -4,21$ ;  $p < 0,001$ ) como sus tres componentes individuales: marcha ( $U = -4$ ;  $p < 0,001$ ), incontinencia ( $U = -3,29$ ;  $p = 0,001$ ) y funciones cognitivas ( $U = -3,12$ ;  $p = 0,002$ ).

### Presencia de la P300

Antes de la implantación de la derivación de LCR, sólo en 11 de los 26 pacientes con NPH (42,3%) se identificó la onda

**Tabla 2** Parámetros de la P300 en pacientes y en el grupo control

P300	Pacientes (n = 8/26)		Controles (n =18/18)
	Antes	Después	
Latencia	420 (49,5)	414 (73,5)	396 (39)
Amplitud Pz	14,6 (7,35)	18,2 (10,04)	11 (9,11)

Pz: electrodo situado en la confluencia de la cisura interhemisférica con la cisura parietoccipital.

Diferencias estadísticamente significativas en los valores de la latencia prequirúrgicos entre pacientes y controles y en los valores de amplitud posquirúrgicos entre pacientes y controles.

P300. En cambio, en el grupo control esta onda se observó en los 18 sujetos valorados (100%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Seis meses después de la cirugía, 20 (76,9%) de los pacientes con NPH mostraron la onda P300 (los 11 pacientes que tenían respuestas antes del tratamiento siguieron teniéndolas después de la intervención), y estas diferencias respecto a antes de la cirugía fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,035$ ). Después de la implantación de la derivación de LCR, las diferencias entre el grupo de pacientes con NPH y el grupo control desaparecieron ( $p = 0,125$ ).

### Características de la P300

Considerando los 8 pacientes que presentaron P300 antes y después de la cirugía, la mediana de la latencia de la onda P300 prequirúrgica fue de 420 [intervalo intercuartílico, 49,5] ms y la mediana de la amplitud, 14,6 [7,345]  $\mu$ V. A los 6 meses de la implantación de la derivación de LCR, la mediana de la latencia de la onda P300 fue de 414 [73,5] ms y la amplitud, 18,2 [10,04]  $\mu$ V (tabla 2). La latencia de la onda no se alargó en ninguno de los pacientes tratados. La figura 2 muestra el ejemplo de la P300 de un paciente con NPH registrada antes y 6 meses después del tratamiento quirúrgico.

En el grupo control, la mediana de la latencia de la P300 fue de 396 [38] ms y la amplitud, 11 [9,11]  $\mu$ V. El análisis comparativo entre los componentes de la onda P300 del grupo control y el de pacientes con NPH antes y después del tratamiento quirúrgico mostró una mayor latencia de la onda P300 ( $U = 30,5$ ;  $p = 0,027$ ) en los pacientes antes de la cirugía, pero no 6 meses después de la implantación de la derivación de LCR ( $U = 36,5$ ;  $p = 0,066$ ). La amplitud de la onda fue similar en ambos grupos antes de la cirugía ( $U = 35$ ;  $p = 0,057$ ). Sin embargo, 6 meses después del tratamiento quirúrgico los pacientes mostraron mayor amplitud que el grupo control ( $U = 34$ ;  $p = 0,049$ ) (tabla 2).

### Valoración funcional y neuropsicológica

El análisis comparativo entre las valoraciones neuropsicológicas y funcionales de los 26 pacientes antes y después del tratamiento quirúrgico mostró diferencias significativas en el TMT B ( $U = -1,956$ ;  $p = 0,05$ ) y en las escalas funcionales: RDRS-2 ( $U = -3,09$ ;  $p = 0,002$ ) y el Test del Informador ( $U = -3,66$ ;  $p < 0,001$ ) (tabla 3). Aunque la mayoría de los pacientes presentaron mejoría en el resultado del resto de los tests neuropsicológicos aplicados, los cambios no fueron

significativos cuando se valoraron los resultados de la serie de pacientes como un grupo.

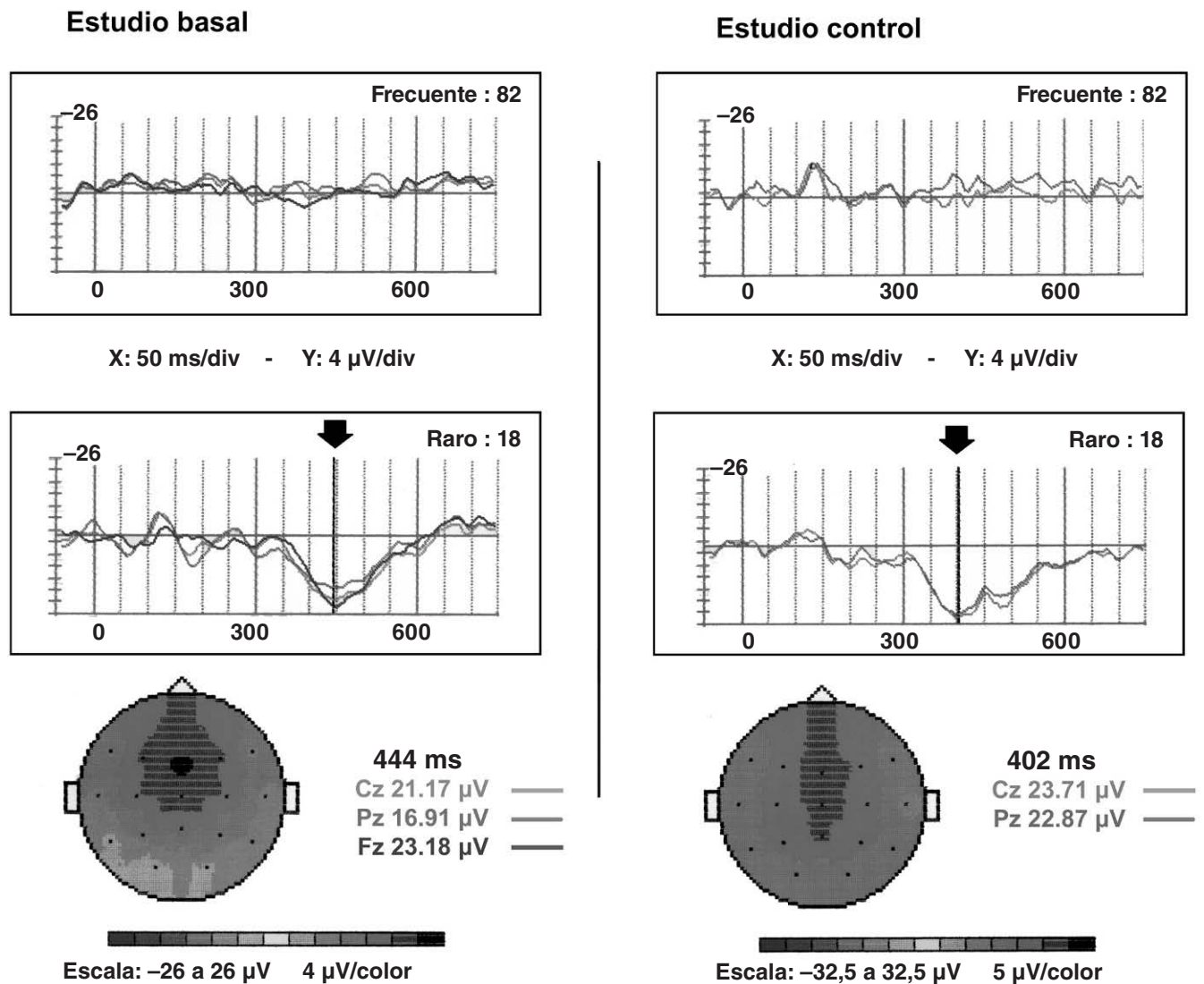
### Relaciones entre la valoración neuropsicológica y los componentes de la P300

Antes de la implantación de la derivación de LCR, 11 pacientes mostraron la onda P300 y 15 no. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en edad, años de escolarización o duración de los síntomas entre los pacientes que mostraron y los que no mostraron la onda P300. Tampoco se hallaron diferencias significativas en la valoración neuropsicológica ni en las escalas funcionales de ambos subgrupos de pacientes. Después del tratamiento quirúrgico, no se encontraron correlaciones significativas entre los cambios de los parámetros de la P300 y el porcentaje de cambio en los parámetros clínicos o neuropsicológicos.

### Discusión

En este estudio se objetivan las características de la P300 obtenidas al analizar los potenciales evocados cognitivos obtenidos en una serie de 26 pacientes con diagnóstico confirmado de NPH, así como los cambios que la cirugía induce en la aparición y componentes de esta onda. También se valora la relación de la onda P300 con las características clínicas y neuropsicológicas de los pacientes antes y después de la implantación de una derivación de LCR. Nuestros resultados indican que la onda P300 se observó en una proporción significativamente mayor de sujetos de control que en los pacientes con NPH antes del tratamiento quirúrgico. En 15 (57,7%) pacientes con NPH, no se pudo identificar la onda y en el grupo en que sí, la latencia fue siempre mayor. Seis meses después de la cirugía, la P300 se detectó en 20 (76,9%) de los pacientes estudiados. En la valoración de control no se encontraron diferencias entre los pacientes y el grupo control ni en el porcentaje de obtención de la P300 ni en su latencia.

Es un hecho conocido que la presencia de la P300 refleja la discriminación o la atención a la presentación de estímulos, por lo que esta onda no se obtiene en pacientes con problemas de atención<sup>30</sup>. Estudios de potenciales evocados de larga latencia realizados en pacientes con afecciones neurológicas, pero que implican déficit cognitivos y alteraciones de la atención y la vigilancia como en el caso del síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS), respal-



**Figura 2** Potenciales evocados cognitivos visuales practicados en un paciente de 74 años con hidrocefalia de presión normal antes de la cirugía y 6 meses después de la colocación de una derivación de líquido cefalorraquídeo ventriculoperitoneal. La puntuación prequirúrgica del paciente en la escala NPH era 10 (marcha: 3; funciones superiores: 3) y a los 6 meses de la cirugía, 13 (marcha: 5; funciones superiores: 4; esfínteres: 4). Obsérvese que la latencia de la onda P300 se redujo después del tratamiento quirúrgico (B), pasando de una latencia de 444 a 402 ms (flechas). Después de la cirugía, la amplitud de la onda P300 (Pz) pasó de 16,9 a 22,9  $\mu$ V. Las tres líneas de las gráficas que aparecen en distinta tonalidad de gris corresponden a la respuesta registrada en los electrodos situados en la cisura interhemisférica a nivel de la cisura frontoparietal Fz, vértex Cz y cisura parietoccipital Pz.

dan la hipótesis de que el déficit de atención es crucial en los trastornos cognitivos observados en el SAOS<sup>17</sup>. Este déficit específico de los procesos de atención está asociado con una alteración en la actividad cortical frontal<sup>31</sup>. Las funciones frontales, que implican estructuras corticales y subcorticales, se encuentran especialmente alteradas en la NPH, lo que podría explicar las diferencias observadas entre el grupo control y el grupo de pacientes con NPH antes de la implantación de una derivación de LCR.

Nuestros resultados concuerdan con los del estudio de Quadrale et al<sup>18</sup>. Esos autores objetivaron que en 2 de los 7 pacientes (28,6%) con NPH estudiados no se observó la presencia de la P300 antes o después de la cirugía, mientras

que los 5 pacientes restantes mostraron tiempos de latencia prequirúrgicos mayores, con una disminución en la latencia después de la cirugía. Sin embargo, mientras que Quadrale et al encontraron amplitudes prequirúrgicas más bajas en los pacientes con NPH que en el grupo control, en nuestro estudio tales diferencias no fueron estadísticamente significativas, lo que puede deberse al distinto tamaño de las muestras. Paradójicamente, objetivamos que después de la cirugía la amplitud de la P300 en los pacientes fue mayor que en los voluntarios del grupo control.

Algunos estudios indican que la amplitud de la P300 es proporcional a los requerimientos de atención para una determinada tarea<sup>32</sup>, por lo que la reducción de la amplitud de la P300

**Tabla 3** Puntuaciones en la valoración neuropsicológica y los tests clínicos

	Antes	Después	p
<b>Tests neuropsicológicos</b>			
Dígitos directos	5 [2]	5 [2]	0,247
Dígitos inversos	3 [3]	3 [1]	0,289
TMT A	90 [112,5]	121 [115]	0,881
TMT B	219 [135]	166 [155]	0,05
Fluencia verbal	11 [5,75]	12 [4,75]	0,083
<b>Escalas funcionales</b>			
Escala NPH	10 [5]	13 [3]	< 0,001
NPH marcha	3 [2]	4,5 [1]	< 0,001
NPH cognición	4 [1]	4 [1]	0,002
NPH incontinencia	3 [2,25]	5 [1]	0,001
RDRS-2	30 [14,75]	25 [6,25]	0,002
Test del Informador	56 [14]	37 [16,75]	0,006

Los datos expresan mediana [intervalo intercuartílico].

se atribuye a una disminución de la atención. Una posible explicación a los resultados obtenidos en el presente estudio sería que los pacientes con NPH necesitan una mayor activación de circuitos neurales para llevar a término una tarea<sup>33-35</sup>.

Antes de la implantación de una derivación de LCR, los pacientes con NPH presentaban la tríada clínica característica de este síndrome junto con una puntuación reducida en las escalas funcionales y los estudios neuropsicológicos practicados. Los resultados neuropsicológicos objetivados podrían deberse a una alteración de los procesos de atención y de las funciones ejecutivas o prefrontales. Seis meses después de la cirugía la marcha mejoró en el 83% de los pacientes; la incontinencia, en el 85% y el estado cognitivo, en un 50% de los pacientes. Asimismo, los pacientes presentaron mejoría de la atención y la flexibilidad mental (TMT B) junto con una mayor autonomía en las actividades de la vida diaria (RDRS-2) y, de acuerdo con la valoración realizada por sus familiares, en su capacidad funcional (Test del Informador). Sin embargo, al contrario que el estudio de Quadrale et al<sup>18</sup>, la presencia, la latencia y la amplitud de la P300 no se relacionaron con los cambios clínicos o cognitivos. A pesar de que los pacientes que no presentaron la P300 mostraron peor rendimiento en las pruebas cognitivas y en las escalas funcionales, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que sí presentaron esta onda. Tampoco se encontraron correlaciones significativas entre los cambios de P300 y la mejoría cognitiva posquirúrgica. Debemos considerar que nuestro estudio es observacional y el tamaño muestral puede ser insuficiente para mostrar estas diferencias.

Se podría atribuir las discrepancias detectadas entre el presente estudio y los resultados de Quadrale et al a diferencias metodológicas o un distinto tamaño de las muestras (26 frente a 7 pacientes). Quadrale et al utilizaron tests neuropsicológicos distintos<sup>18</sup>. Además, en el estudio de esos autores no puede descartarse un potencial efecto de aprendizaje (test-retest), ya que los pacientes fueron evaluados seis veces después de la cirugía, con un intervalo entre administraciones inferior a 1 mes. Otro aspecto que considerar es la influencia de factores externos al valorar la res-

puesta a los PRE. Polich et al<sup>36</sup> objetivaron la influencia de factores como la temperatura o el momento del día en las respuestas a los PRE practicados en distintos momentos. Aunque nosotros hayamos tratado de controlar estos factores, no podemos ignorar esta posibilidad.

Entre las limitaciones de nuestro estudio también debemos mencionar el tamaño muestral, ya que pese a ser la serie más extensa de la literatura el número de pacientes sigue siendo escaso.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio indican que, aunque la implantación de una derivación del LCR en pacientes con una NPH reduce las alteraciones en la onda P300, este efecto no se relaciona con los cambios clínicos o cognitivos observados. Se necesitan estudios con mayor tamaño muestral para clarificar su sensibilidad, su especificidad y su valor predictivo. Mientras estos estudios no se lleven a cabo, nuestros hallazgos indican que la P300 es útil para determinar alteraciones cognitivas en los pacientes con NPH, pero no sustituye a la valoración neuropsicológica convencional. Por ello se debe considerar que la P300 y la valoración neuropsicológica son medidas complementarias en la evaluación del estado funcional de los pacientes con NPH y, en especial, en estudios de investigación clínica sobre este síndrome.

## Financiación

Este estudio ha sido parcialmente financiado gracias a las becas FIS 99/0968 y FIS 07/0681 otorgadas a M.A. Poca.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospi-

- nal fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med.* 1965;273:117-26.
2. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol.* 2000;38:3-19.
  3. Polich J. P300 development from auditory stimuli. *Psychophysiology.* 1986;23:590-7.
  4. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science.* 1965;150:1187-8.
  5. Bandini F, Pierantozzi M, Bodis-Wollner I. The visuo-cognitive and motor effect of amantadine in non-Caucasian patients with Parkinson's disease. A clinical and electrophysiological study. *J Neural Transm.* 2002;109:41-51.
  6. Gerschlagler W, Bloem BR, Alesch F, Lang W, Deecke L, Cunnington R. Bilateral subthalamic nucleus stimulation does not improve prolonged P300 latencies in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248:285-9.
  7. Filipovic SR, Kostic VS. Utility of auditory P300 in detection of presenile dementia. *J Neurol Sci.* 1995;131:150-5.
  8. Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain.* 1978;101:635-48.
  9. Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;77:179-89.
  10. Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW. Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol.* 1982;11:599-607.
  11. Maeshima S, Itakura T, Komai N, Matsumoto T, Ueyoshi A. Relationships between event-related potentials (P300) and activities of daily living in Parkinson's disease. *Brain Inj.* 2002;16:1-8.
  12. Newton MR, Barrett G, Callanan MM, Towell AD. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis. *Brain.* 1989;112:1637-60.
  13. Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984;59:9-20.
  14. Potter DD, Bassett MR, Jory SH, Barrett K. Changes in event-related potentials in a three-stimulus auditory oddball task after mild head injury. *Neuropsychologia.* 2001;39:1464-72.
  15. Rappaport M, McCandless KL, Pond W, Krafft MC. Passive P300 response in traumatic brain injury patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991;3:180-5.
  16. Boose MA, Cranford JL. Auditory event-related potentials in multiple sclerosis. *Am J Otol.* 1996;17:165-70.
  17. Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Petit D, Malo J, Montplaisir J. Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2228-35.
  18. Quatralè R, Panarelli M, Monetti VC, Trapella G, Roccella P, Granieri E, et al. A neurophysiological study on the P300 component of event-related potentials in Hakim-Adams syndrome. *Eur Neurol.* 1993;33:44-7.
  19. Evans WA Jr. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatr.* 1942;42:931-7.
  20. Poca MA, Sahuquillo J, Barba MA, Añez JD, Arikan F. Prospective study of methodological issues in intracranial pressure monitoring in patients with hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2004;100:260-5.
  21. Poca MA, Mataro M, Matarin M, Arikan F, Junque C, Sahuquillo J. Is the placement of shunts in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus worth the risk? Results of a study based on continuous monitoring of intracranial pressure. *J Neurosurg.* 2004;100:855-66.
  22. Benejam B, Poca MA, Junque C, Solana E, Sahuquillo J. Alteraciones cognitivas en pacientes con hidrocefalia crónica del adulto ("normotensiva"). Propuesta de un protocolo para su evaluación clínica. *Neurocirugía (Astur).* 2008;19:309-21.
  23. Sahuquillo J, Rubio E, Codina A, Molins A, Guitart JM, Poca MA, et al. Reappraisal of the intracranial pressure and cerebrospinal fluid dynamics in patients with the so-called "normal pressure hydrocephalus syndrome". *Acta Neurochir (Wien).* 1991;112:50-61.
  24. Linn MW, Linn BS. The rapid disability rating scale-2. *J Am Geriatr Soc.* 1982;30:378-82.
  25. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med.* 1989;19:1015-22.
  26. Jorm AF, Scott R, Cullen JS, Mackinnon AJ. Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychol Med.* 1991;21:785-90.
  27. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment.* New York: Oxford University Press; 2004.
  28. Pfefferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG, Roth WT, Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I. Normal aging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984;59:85-103.
  29. Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: selected studies of the Event-Related Potential. *Int J Med Sci.* 2005;2:147-54.
  30. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol.* 1992;9:456-79.
  31. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia—focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med.* 1992;22:607-15.
  32. Wickens C, Kramer A, Vanasse L, Donchin E. Performance of concurrent tasks: a psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science.* 1983;221:1080-2.
  33. Begleiter H, Porjesz B. Persistence of brain hyperexcitability following chronic alcohol exposure in rats. *Adv Exp Med Biol.* 1977;85B:209-22.
  34. Hada M, Porjesz B, Begleiter H, Polich J. Auditory P3a assessment of male alcoholics. *Biol Psychiatry.* 2000;48:276-86.
  35. Neiman J, Noldy NE, El-Nesr B, McDonough M, Carlen PL. Late auditory evoked potentials in alcoholics. Identifying those with a history of epileptic seizures during withdrawal. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;620:73-81.
  36. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol.* 1995;41:103-46.