

J. Coullaut-Valera García¹
I. Arbaiza Díaz del Río¹
R. Coullaut-Valera García¹
T. Ortiz²

Alteraciones de la onda P300 en el lóbulo occipital en pacientes depresivos

¹ Instituto R. Coullaut de Psiquiatría

² Departamento de Psiquiatría
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
Madrid

Introducción. El objetivo de este trabajo es valorar las alteraciones neurofuncionales en pacientes depresivos, analizando la actividad neurofisiológica de la onda P300 en áreas occipitales bilaterales durante tareas cognitivas de atención visual y memoria visual.

Método. El estudio se realizó con un grupo de 40 sujetos, de los cuales 21 sujetos formaban el grupo control y 19 el grupo depresivo. La estimulación visual se realizó mediante el sistema Cognistin (ATI). El sujeto se sitúa a un metro de la pantalla y permanece sentado, a ser posible, sin estímulos visuales externos. A todos los sujetos se les aplicaron dos tareas diferentes: paradigma *oddball* visual y tarea de memoria visual.

Resultados. Existe un retraso en la latencia de la onda P300 de forma global, tanto en la tarea de discriminación visual como en la tarea de memoria, en los pacientes depresivos en las áreas occipitales. Hemos encontrado una correlación negativa entre la amplitud P300 y gravedad de la depresión, de tal manera que a mayor amplitud del componente P300, menor gravedad de la depresión y viceversa. El tiempo de reacción en la tarea de discriminación visual es el que se correlaciona de manera estadísticamente significativa con la gravedad de la depresión, a mayor tiempo de reacción mayor gravedad de la misma.

Conclusiones. Las conclusiones de este estudio ponen de manifiesto la existencia de alteraciones neurofuncionales en el lóbulo occipital durante una prueba de discriminación y memoria visual en pacientes depresivos.

Palabras clave:
Depresión. P300. Lóbulo occipital.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(4):243-248

Alterations of wave P300 in occipital lobe in depressive patients

Introduction. The objective of this work is to assess neurofunctional alterations in patients with depression, analyzing the neurophysiological activity of P300 wave in bilateral occipital areas during visual attention and visual memory cognitive tasks.

Method. The study was made up of a group of 40 individuals, 21 in the control group and 19 in the group with depression. Visual stimulation was made by means of Cognistin system (ATI). The person is placed at one meter from the screen and remains seated, with no external visual stimulus if possible. All individuals were subjected to two different tasks: visual «oddball» paradigm and visual memory.

Results. A delay exists in latency of the P300 wave, in a global manner, both in visual task discrimination and memory task in patients with depression in the occipital areas. There is negative correlation between the P300 amplitude and severity of the depression, so that greater amplitude in the P300 component implies reduced severity of depression and vice versa. The reaction time in visual discrimination task correlates significantly with severity of depression; greater reaction time reveals greater severity in the depression.

Conclusions. The conclusions of this study reveal neurofunctional alterations in the occipital lobe during visual discrimination and memory task in patients with depression.

Key words:
Depression. P300. Occipital lobe.

INTRODUCCIÓN

La depresión ha sido asociada a cambios importantes en los potenciales evocados cognitivos, así como con problemas de memoria y atención¹. Entre los diferentes tipos de memoria más dañada se encuentra la memoria de trabajo, que, como es sabido, es un subsistema de la memoria a corto plazo (MCP) que interviene en los procesos tanto de almacena-

Correspondencia:
Tomás Ortiz Alonso
Departamento de Psiquiatría
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
Av. Complutense, s/n,
28040 Madrid
Correo electrónico: tortiz@med.ucm.es

miento como de activación y mantenimiento activo de la información². La P300 es considerada como un elemento de categorización y evaluación de los procesos cognitivos en cuanto a la capacidad de memoria inmediata que necesitamos para hacer cualquier tarea³. Aun reconociéndose en los depresivos los déficit de memoria, los mecanismos neurofisiológicos nos son aún desconocidos. Para unos los déficit estarían en el «sistema ejecutivo central»⁴, para otros el retraso de la latencia en la P300 sería un índice de la capacidad cognitiva de estos enfermos⁵. A mayor gravedad depresiva existiría un mayor retraso de la latencia de la P300 como consecuencia de un déficit en la actividad cortical y un enlentecimiento en los procesos de decisión perceptiva⁶. Los estudios con electroencefalografía (EEG)⁷ parecen mostrar un aumento de ondas alfa y theta en pacientes depresivos, sobretudo en la parte anterior izquierda del cerebro, lo que se denomina ya clásicamente como asimetría alfa-frontal. Este tipo de anomalías electroencefalográficas se ha relacionado con la hipofuncionalidad del lóbulo frontal y prefrontal⁸. Sin embargo, existen trabajos^{9,11} que justifican la importancia del lóbulo occipital en pacientes depresivos. El lóbulo occipital, como es bien sabido, está implicado en el mundo de la percepción, y más específicamente en el de la visión. Trabajos recientes utilizando magnetoencefalografía (MEG)⁹ han encontrado una actividad delta en el lóbulo occipital derecho, existiendo una correlación directamente proporcional entre el aumento de esta actividad delta en el lóbulo occipital derecho y la puntuación en la Escala de Hamilton, siendo, pues, este aumento de actividad un predictor de riesgo para padecer una depresión.

El objetivo primordial de este trabajo es valorar las alteraciones neurofuncionales en pacientes depresivos, analizando la actividad neurofisiológica de la onda P300 en áreas occipitales bilaterales durante tareas cognitivas de atención visual y memoria visual.

MÉTODO

Sujetos

El grupo control está compuesto por 21 sujetos equiparados en sexo, edad y nivel cultural, del Instituto R. Coullaut de Psiquiatría, con un rango de edad $44,08 \pm 10,70$ años sin antecedentes neurológicos o psiquiátricos. El grupo depresión está formado por 19 pacientes con un rango de edad de $47,40 \pm 13,32$ libre de patologías neurológicas, retraso mental u otras patologías médicas asociadas. Todos fueron diagnosticados de depresión según los criterios del DSM-IV y la Escala de Hamilton (35 o más puntos). Con el fin de valorar el estado cognitivo se le aplicó a todos los pacientes el *Mini-Mental State Examination* (MMSE).

Procedimiento

En primer lugar se realizó una exploración psiquiátrica en la que, además de la historia clínica, se incluyó el criterio

DSM-IV, la Escala de Hamilton y MMSE. Posteriormente se realizó una exploración neurológica, incluyendo fondo de ojo, presión intraocular y exploración de los pares craneales. En la exploración neuropsicológica se incluyó la Escala de memoria lógica de Wechsler (1987): memoria lógica I (WMS-R) y memoria lógica II (WMS-R).

La estimulación se realizó mediante el sistema Cognistim (ATI), programa informático que permite la construcción de protocolos de estimulación flexibles a modalidad visual y a través del mismo puede controlarse el tiempo de presentación en pantalla en cada uno de los estímulos, y el intervalo entre ellos.

El sujeto se sitúa a un metro de la pantalla y permanece sentado en un lugar libre de ruidos. A todos los sujetos se les aplicaron dos tareas diferentes: paradigma *oddball* visual y tarea de memoria visual.

El paradigma *oddball* visual consistía en la presentación de dos tipos de estímulos visuales diferentes (cuadrado y círculo) que aparecen aleatoriamente en el centro de la pantalla con distinta probabilidad de aparición (80% [círculos] frente a 20% [cuadrados]). Previamente se había instruido al sujeto para levantar el dedo índice de la mano derecha (dominante) a la aparición del cuadrado. Se presentaba el estímulo durante 200 ms y el tiempo interestímulo fue de 2.000 ms. Igualmente, la aparición de ellos se llevó a cabo aleatoriamente. La duración de cada tarea visual fue de alrededor de 10 min.

En la tarea de memoria visual se exponía al paciente al aprendizaje de cinco letras expuestas en la pantalla durante 1 min. Posteriormente salían aleatoriamente estas letras con otras diferentes (tres distractores por letra aprendida) y el sujeto tenía que levantar el dedo índice de la mano derecha cada vez que se encontraba la letra aprendida. Las instrucciones se presentaban al sujeto visualmente a través del monitor. La duración de la tarea visual fue de alrededor de 10 min.

El registro de la actividad cerebral se llevó a cabo mediante la colocación de un casco estándar en la cabeza siguiendo el sistema internacional 10/20. Para el objetivo de este estudio sólo se analizaron los electrodos O1, O2, Oz y todos los canales fueron amplificados con un proceso de banda de 0,25-70 Hz y la impedancia fue < 5 K para todos los electrodos. Para registrar la actividad motora se colocó un electrodo activo en el músculo extensor común de la mano derecha y un electrodo de referencia en el dorso de la mano derecha.

En el análisis estadístico se analizaron las variables conductuales mediante la *t* de Student. Las variables neurofisiológicas, latencia y amplitud del componente P300 para las tareas de discriminación visual y tarea de memoria se analizaron mediante un ANOVA (análisis de varianza) $2 \times 2 \times 2$ para medidas repetidas con el factor entre grupos diagnóstico (depresión y control) y los factores intragrupos hemisferio (derecho-izquierdo) y tarea (tarea visual frente a

tarea de memoria) como variables independientes. Dado el efecto acumulativo del error asociado a la realización de múltiples comparaciones se llevó a cabo una corrección de los niveles de significación mediante el método Bonferroni.

RESULTADOS

Los resultados nos indican que existen diferencias significativas en la Escala de Hamilton entre el grupo depresión y

control. El valor $t=21,58$ ($p<0,0001$) nos indica que las puntuaciones de Hamilton son muy superiores en depresivos. No encontramos diferencias significativas en el MMSE, por tanto el estado cognitivo era el mismo en ambos grupos. En cuanto los resultados relativos a la memoria comprobamos el efecto principal de las variables diagnóstico, tipo de memoria ($F_{1,38}=9,87$; $p<0,003$) y modalidad ($F_{1,38}=7,72$; $p<0,008$), lo que nos indica que el grupo control obtiene puntuaciones mayores en la tarea de memoria (memoria lógica tipo I y tipo II) que en el grupo de depresión. Estos da-

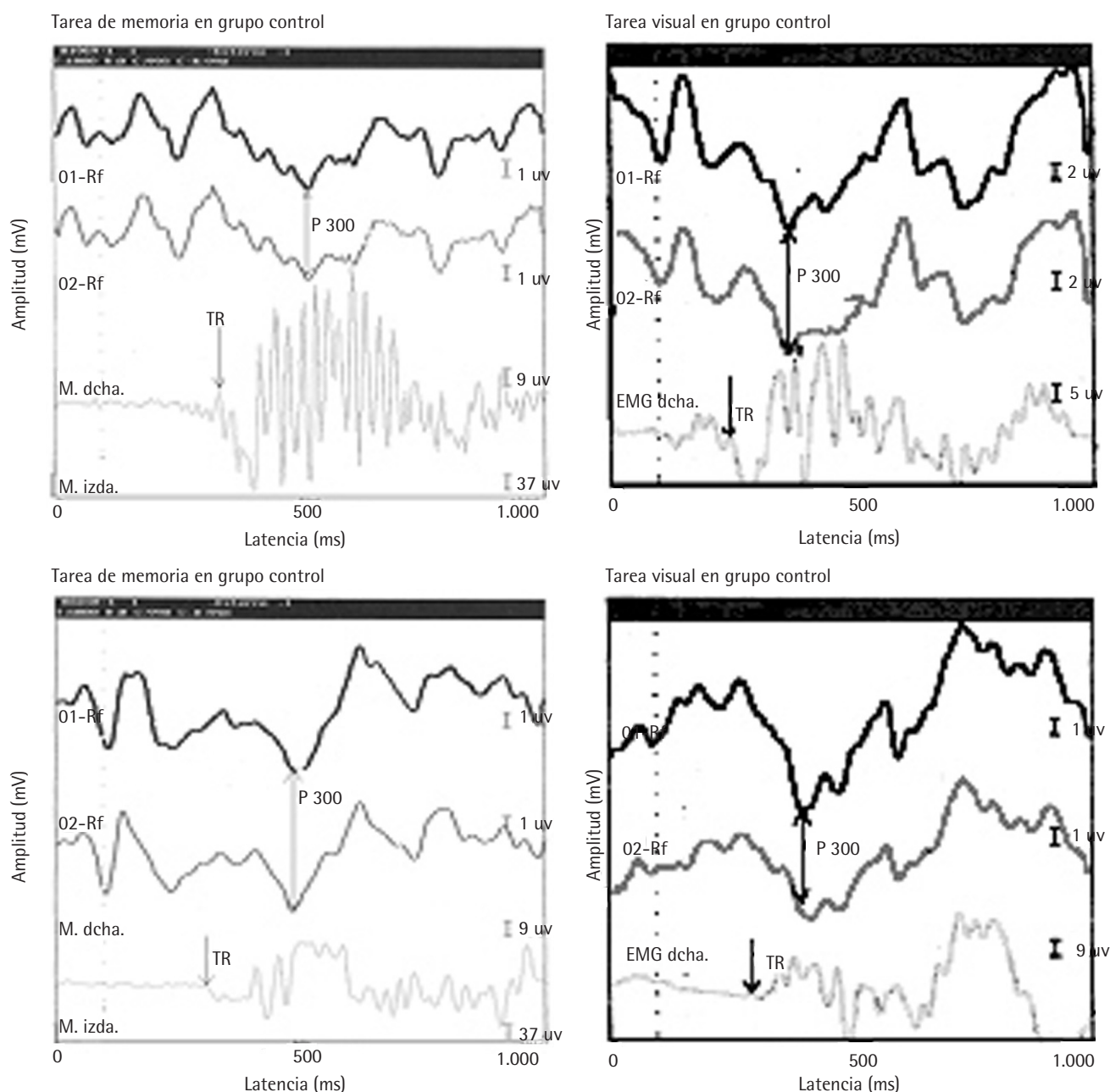


Figura 1 Gráfica en la que aparecen las respuestas electroencefalográficas P300 y electromiográficas (respuesta motora del dedo índice) en ambos grupos y ambas tareas.

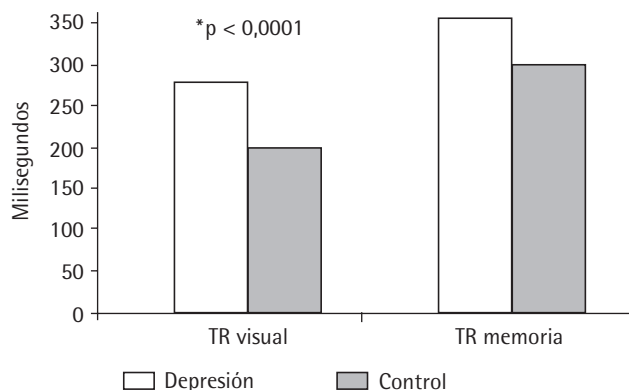


Figura 2 | Gráfica comparativa de ambos grupos y ambas tareas en el tiempo de reacción.

tos indican que el grupo control conserva mejor la memoria y una tasa menor de olvido que el grupo depresión.

En cuanto al registro de los potenciales evocados encontramos la existencia del primer pico positivo alrededor de los 200 ms seguido de un pico negativo alrededor de los 250 ms (N200) y otro pico positivo alrededor de los 300 ms (P300) que se encuentra enlentecido en el grupo depresivo, así como el tiempo de reacción motor tanto en la tarea visual como en la de memoria (fig. 1).

En el tiempo de reacción para la tarea visual los resultados son significativos en cuanto a la comparación entre las medias de los grupos control y depresión ($t=4,92$; $p<0,0001$). Esto indica que el tiempo de reacción es más rápido en el control si lo comparamos con el grupo patológico. No aparecieron diferencias significativas en el tiempo de reacción para la tarea de memoria entre ambos grupos. Sin embargo, la tarea de memoria (de mayor complejidad cognitiva) genera tiempos de reacción muy superiores a la tarea de discriminación visual ($t=8,55$; $p<0,0001$) (fig. 2).

El análisis de la latencia del componente P300 muestra los efectos principales significativos de los factores de diagnóstico ($F_{1,38} = 44,95$; $p<0,0001$) y tarea ($F_{1,38} = 44,16$; $p<0,0001$). El primero nos indica la latencia P300 está retrasada de forma global, tanto en la tarea de discriminación visual como en la tarea de memoria, en el grupo de pacientes depresivos. De forma similar a lo visto en los tiempos de reacción podemos decir que, independientemente del grupo, la tarea de memoria produce un retraso significativo en el componente P300 probablemente asociado a la complejidad de la misma. Finalmente, el factor hemisferio no ejerce ningún tipo de efecto significativo sobre la latencia P300 (fig. 3).

Las medidas de amplitud P300 muestran de nuevo los efectos principales significativos de los factores de diagnóstico ($F_{1,38} = 9,87$; $p<0,003$) y tarea ($F_{1,38} = 7,72$; $p<0,008$). En este caso se comprueba cómo los controles presentan una

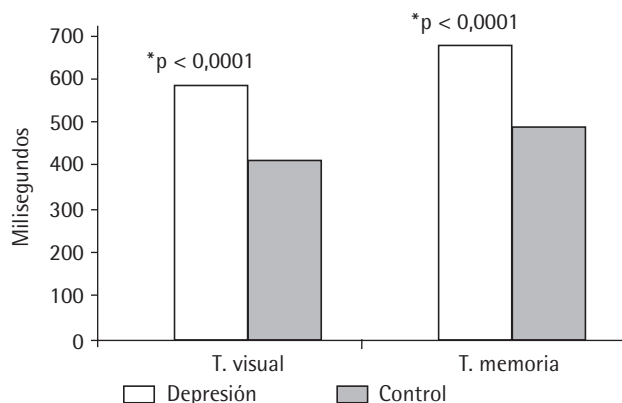


Figura 3 | Gráfica representativa en la latencia P300 entre el efecto diagnóstico y tarea.

mayor amplitud global para ambas tareas y que la tarea visual produce mayores amplitudes P300 que la tarea de memoria. No obstante, se observa una interacción significativa diagnóstico $\times$ tarea ($F_{1,38} = 3,86$; $p<0,05$), que nos indica que a pesar de la amplitud P300 es en general mayor en la tarea de discriminación visual; esto se debe fundamentalmente al grupo control ($p<0,002$), ya que es sólo en este grupo donde las diferencias entre las tareas son realmente significativas. El factor hemisferio tampoco ejerce en este caso influencia significativa sobre la variable dependiente. (fig. 4).

El análisis del comportamiento de estos coeficientes confirma lo apuntado por el análisis de correlaciones: la relación positiva entre la Escala de depresión de Hamilton y la latencia en tarea de memoria ($t=4,86$; $p<0,0001$), así como entre la Escala de Hamilton y tiempo de reacción en tarea visual ($t=3,89$; $p<0,0001$). Estos resultados indican que existe una relación positiva entre la Escala de Hamilton, latencia P300 y tiempo de reacción en la tarea visual, lo que

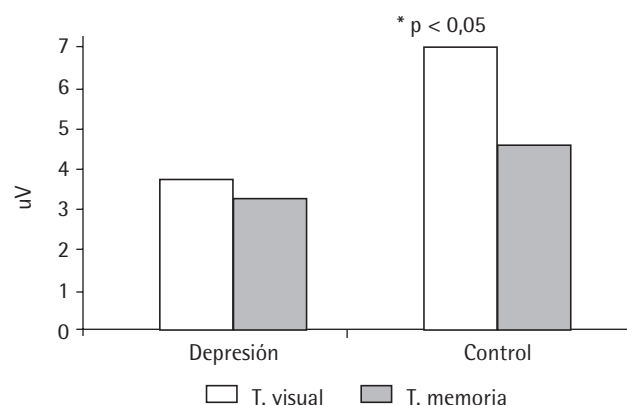


Figura 4 | Gráfica representativa en la amplitud P300 entre efecto diagnóstico y tarea.

indica que a mayor latencia y tiempo de reacción mayor gravedad de los síntomas depresivos.

DISCUSIÓN

En la presente investigación se estudiaron los valores de latencia y amplitud del componente P300 para las tareas de discriminación visual y de memoria. En cuanto a la latencia, los resultados reflejan que dicho componente se encuentra retrasado en la tarea de discriminación visual. En este sentido diferentes trabajos³ justifican que el retraso en la latencia de la P300 podría deberse a alteraciones cognitivas en el procesamiento de la información visual en pacientes depresivos. Por otro lado también encontramos un retraso importante de la latencia del componente P300 en la tarea de memoria, lo que podría estar relacionado directamente con una mayor complejidad de la tarea y consecuentemente con unos mayores recursos cognitivos que no tiene el paciente con depresión mayor. De hecho, trabajos anteriores^{1,10} comprueban la existencia de déficit cognitivos, principalmente en la memoria de trabajo en pacientes depresivos, lo que les dificulta enormemente la capacidad de discriminar, percibir adecuadamente y procesar estímulos cognitivos complejos.

Los resultados de nuestro estudio confirman la disminución de la amplitud de la onda P300, asociada directamente con los procesos atencionales, en los pacientes depresivos en la tarea visual. Dado que es una tarea muy sencilla y automática que no necesita gran atención, los resultados podrían explicar la falta de atención de la depresión ante situaciones comunes y corrientes de la vida diaria, lo que podría estar asociado con un bajo nivel de expectancia, atención y de motivación hacia la tarea. Este déficit específico de los procesos atencionales está asociado con una alteración en la actividad cortical frontal^{13,14}. Estas regiones han sido identificadas como específicas de la actividad neuronal de la atención y la memoria^{15,16}. Cabe señalar la correlación inversamente proporcional entre la amplitud de onda y la gravedad de la depresión medida en las puntuaciones obtenidas en la Escala de Hamilton, de manera que a mayor amplitud del componente P300, menor gravedad de la depresión y viceversa. La justificación podría deberse al hecho de una mayor disminución de los recursos cognitivos, principalmente la atención y memoria de trabajo, a medida que la depresión es más grave.

Nuestros resultados muestran un tiempo de reacción menor en la tarea visual que en la de memoria y que el tiempo de reacción es menor en el grupo control si lo comparamos al grupo patológico solamente en la tarea visual, no así en la tarea de memoria. Estos datos podrían explicarse, por un lado, a la mayor complejidad de la tarea de memoria y a la mayor utilización cognitiva a la hora de realizar este tipo de tarea, lo que no da margen a diferencias en la respuesta motora. Por otro lado, los pacientes depresivos enlentecen no solamente el proceso cognitivo, sino también el motor en tareas simples y de ejecución casi automática¹⁷⁻¹⁹. De hecho,

uno de los signos característicos de la depresión es el enlentecimiento motor.

Nuestros propios resultados unidos a los de otros investigadores⁹⁻¹¹ dejan constancia del interés existente actualmente por relacionar el lóbulo occipital con la depresión, teniendo en cuenta variables de tipo perceptivo visual. En este sentido nos ha llamado la atención y cabe destacar que en nuestro estudio el tiempo de reacción en la tarea visual junto con el retraso de la latencia P300 sean los que se relacionen más estrechamente con la gravedad de la depresión, demostrándose así nuevamente y de forma importante el efecto que tienen las variables de tipo emocional y afectivas (estado depresivo) ante el mundo perceptivo (tarea visual).

De nuestro estudio podemos concluir la importancia de alteraciones neurofuncionales del lóbulo occipital en la discriminación y memoria perceptiva visual en la patología depresiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz T, Serrano P, Coullaut J, Coullaut R, Zaglul C, Criado J. Déficits de los potenciales evocados cognitivos durante una tarea de memoria en pacientes con depresión mayor. *Actas Esp Psiquiatr* 2003;31:177-81.
2. Baddeley AD. Human memory. Theory and practice. Hova: Erlbaum, 1990.
3. Donchin E, Coles GH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral Brain Sciences* 1998;11:341-61.
4. Channon S, Baker JE, Roberson MM. Working memory in clinical depression. An experimental study. *Psychol Med* 1993;23:87-91.
5. Gil R, Zai L, Nemu JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T. Events-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1993;88:182-7.
6. Ortiz T, López Ibor MI, Martínez E, Fernández A, Maestu F, López-Ibor JJ. Deficits 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.
7. Klimesch W, Schimke H, Schwaiger J. Episodic and semantic memory; and analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol* 1994;91:428-41.
8. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Philips ML. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biol Psychiatry* 2005;58:495-503.
9. Fernández A, Rodríguez-Palancas A, López-Ibor M, Zuluaga P, Turrero A, Maestu F, et al. Increased occipital delta dipole density in major depressive disorder determined by magnetoencephalography. *J Psych Neurosci* 2005;30:17-23.
10. Shelton PP, Hartmann AM, Allen J. Seasonal photoperiod, gender and P300. *Biol Psychol* 2002;60:151-71.
11. Yazici KM, Kapucu O, Erbas B, Varoglu E, Gülec C, Bekdik CF. Assessment of changes in regional cerebral blood flow in patients with major depression using the ^{99m}Tc-HMPAO single photon emission tomography method. *Eur J Nucl Med* 1992;1038-43.
12. Ortiz T, Pérez-Serrano JM, Zaglul C, Coullaut R, Coullaut J, Fernández A. Utilidad clínica de la P300 en pacientes con depresión mayor. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30:1-6.

13. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Franckowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992;22: 607-15.
14. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Ann Rev Med* 1998;10:309-25.
15. Mesulam MM. A cortical network of directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981;10:309-25.
16. McCarthy G, Puce A, Constable RT, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P. Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory task measured by functional MRI. *Cereb Cortex* 1996;6:600-11.
17. Pier MP, Hulstijn W, van Hoof JJ, Sabbe BG. Psychomotor retardation in depression assessed by visuomotor task. *Tijdschr Psychiatr* 2006;48:95-106.
18. Sabbe B, Hulstijn W, van Hoof J, Tuynman-Qua HG, Zitman F. Retardation in depression: assessment by means of simple motor task. *J Affect Disord* 1999;55:39-44.
19. Caligiuri MP, Ellwanger J. Motor and cognitive aspects of motor retardation in depression. *J Affect Disord* 2000;57:83-93.