



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Facultad de Psicología

UNIVERSIDAD DE ALMERÍA



FACULTAD DE PSICOLOGÍA



Trabajo Fin de Grado en Psicología

Convocatoria Septiembre 2018

**EVOKED POTENTIALS IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS:  
BIBLIOGRAPHIC REVIEW**

**POTENCIALES EVOCADOS EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA:  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Autora: Sandra García Trujillo

Tutora: Isabel María Carmona Lorente

## ÍNDICE:

1. Introducción.....	3
1.1 Objetivos.....	3
1.2 Metodología.....	4
2. Esclerosis lateral amiotrófica.....	5
2.1 Definición .....	5
2.2 Etiología.....	6
2.3 Epidemiología.....	8
2.4 Alteraciones neuropsicológicas.....	8
3. Potenciales evocados.....	10
4. Potenciales evocados y ELA.....	13
5. Discusión y conclusiones.....	22
6. Referencias bibliográficas.....	24

## **Resumen**

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por el deterioro gradual y muerte de las neuronas motoras, que dejan de enviar mensajes a los músculos, lo que provoca debilidad motora, espasticidad, fasciculaciones o atrofia, perdiendo con el tiempo la capacidad de iniciar y controlar los movimientos voluntarios. El uso de técnicas como los potenciales evocados es útil para conocer mejor la enfermedad. En el presente trabajo se describen los potenciales evocados cognitivos alterados en la esclerosis lateral amiotrófica, en las diferentes fases de la enfermedad.

## **Abstract**

Amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative disease characterized by the gradual deterioration and death of motor neurons, which stop sending messages to the muscles which causes motor weakness spasticity, fasciculations or atrophy, losing over time the ability to initiate and control voluntary movements. The use of techniques such as evoked potentials is useful to better understand the disease. In the present work, the altered cognitive evoked potentials in the amyotrophic lateral sclerosis are described in the different phases of the disease.

## **Palabras clave:**

Esclerosis lateral amiotrófica, potenciales evocados, ERP,S, EEG, potenciales cognitivos.

## **Keywords:**

Amyotrophic lateral sclerosis, evoked potentials, ERP,S, EEG, cognitive potentials.

## **1. Introducción:**

### **1.1 Objetivos:**

El trabajo realizado está orientado a proporcionar información acerca de un tipo de técnicas neurofisiológicas, los potenciales evocados, los cuales arrojan datos muy relevantes a la hora de conocer aspectos relacionados con los cambios que se producen en el cerebro ante la presencia o no de ciertos estímulos en el entorno. La búsqueda de información se ha dirigido a indagar en estudios neurológicos que arrojen

resultados sobre la aplicación de los potenciales evocados en pacientes diagnosticados con ELA, con la finalidad de acercarnos a muchos de los interrogantes que acompañan a esta enfermedad como su etiología, su distinto desarrollo en las personas que la padecen, así como la diferencia de síntomas que se observan de unos pacientes a otros, o la mejor forma de abordar cada caso de ELA, entre otros. Es en la ambigüedad de ésta enfermedad donde reside la importancia de investigar acerca de técnicas que proporcionen datos valiosos para un abordaje clínico, que permita mejorar la calidad de vida de los pacientes durante el tiempo que la degeneración neuronal les permite mantenerse con vida ya que hasta ahora se considera una enfermedad incurable.

Gracias a los potenciales evocados se han logrado registrar numerosas alteraciones neuropsicológicas relacionadas con la enfermedad de ELA. Es importante mencionar que ésta prueba neurofisiológica, permite detectar cambios en el individuo que aún no se han expresado en forma de síntomas, por lo tanto, conocer las alteraciones cerebrales en sujetos diagnosticados de ELA, posibilita la anticipación a dichos síntomas para un abordaje más adecuado y preciso de la enfermedad, lo que se traduce en una mayor calidad de vida del paciente.

A lo largo de este trabajo puede apreciarse el carácter multifacético de la enfermedad de ELA, es decir, ésta no presenta una definición clara y acotada sino que se trata más bien de un espectro de afecciones motoras, cognitivas y del comportamiento. Éste aspecto de la enfermedad hace más arduo el trabajo de investigación sobre todo a la hora de relacionar los hallazgos ya sea de forma causal o correlacional, lo que en ocasiones lleva a que las investigaciones presenten sus resultados sin ir más allá del aspecto de la enfermedad estudiado, dada la ambigüedad de la enfermedad. En este trabajo se va a tratar de llegar a conclusiones globales a partir de la búsqueda y análisis de la información presentada por estudios científicos relevantes.

## **1.2 Método:**

Se ha llevado a cabo una búsqueda y revisión bibliográfica en distintos archivos y artículos científicos en los que se muestran los resultados derivados del empleo de los potenciales evocados como técnica para medir cambios o alteraciones cerebrales en pacientes diagnosticados de ELA.

La búsqueda se ha abordado desde plataformas como google o google académico y en bases de datos pertenecientes a la Biblioteca Nicolás Salmerón de la

Universidad de Almería. Las bases de datos utilizadas han sido “PSICODOC”, “Psychology Database”, “Medline”, “Scopus”, “Dialnet”, “Proquest” y “Psyinfo”.

En dicha búsqueda se empleó en primer lugar frases como “evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis” o “EEG in amyotrophic lateral sclerosis”. Dado la variedad de las técnicas de potenciales evocados a la hora de medir la actividad cerebral eléctrica, las búsquedas posteriores incluyen términos como “ERPs” o “potentials brain” con la finalidad de afinar los resultados de las búsquedas y que éstos se ajustasen más al objetivo del presente trabajo.

La búsqueda de artículos significativos la he centrado en aquellos estudios científicos en los cuales se muestran los resultados derivados de medir los distintos procesos cognitivos relacionados con el aprendizaje, el lenguaje, así como atención, memoria y funciones ejecutivas en sujetos que padecen esclerosis lateral amiotrófica, teniendo en cuenta las estructuras cerebrales relacionadas con dichos procesos.

## **2. Esclerosis lateral amiotrófica.**

### **2.1 Definición de la enfermedad:**

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) también conocida como enfermedad de Lou Gehrig (como enaltecimiento al jugador de beisbol norteamericano el cual murió en 1941 a los 37 años debido a ELA) o enfermedad de la neurona motora, es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las neuronas motoras superiores e inferiores provocando su muerte progresiva, según los autores González, Escobar y Escamilla. La Esclerosis Lateral Amiotrófica es la forma más común de muerte progresiva de las neuronas motoras, en concreto los casos en los que se expresa de forma esporádica, que constituye el 90% de los pacientes afectados, frente a la Esclerosis Lateral Amiotrófica de naturaleza hereditaria que compone del 5-10% de los casos. Las personas que padecen ELA experimentan la enfermedad de forma progresiva siendo su promedio de esperanza de vida de 1 a 3 años desde que se manifiesta la enfermedad (González, Escobar, Escamilla, 2003 p.44).

Según el trabajo de Madrigal, 2012, las neuronas motoras son encargadas de enviar la información de los movimientos voluntarios que queremos realizar, desde nuestro cerebro a los músculos, por lo tanto a medida que el número de neuronas afectadas aumenta, el paciente irá experimentando debilidad muscular, espasticidad, fasciculaciones, fallos en la coordinación y atrofia muscular que, por lo general,

comienza por las extremidades superiores, dificultando llevar a cabo la realización de movimientos voluntarios. Siguiendo el trabajo de Madrigal (2012), ésta incapacidad cada vez más notoria irá desplazándose de forma progresiva al resto de músculos del cuerpo impidiendo a la persona efectuar los movimientos implicados en sus actividades diarias como caminar, vestirse o hacerse de comer, culminando en atrofia y parálisis. Cuando la enfermedad se encuentra en este punto el paciente presenta problemas para tragar (disfagia), masticar, hablar o respirar siendo la insuficiencia respiratoria una de las causas más frecuentes de muerte para las personas que padecen ELA (Madrigal, 2012).

## **2.2 Etiología**

En la actualidad no existe una causa específica que pueda explicar el origen de la esclerosis lateral amiotrófica, ni se han encontrado factores de riesgo que puedan relacionarse con esta enfermedad. La hipótesis más aceptada entre los profesionales de la salud establece que son un conjunto de factores los que podrían desencadenar la enfermedad a través de la interacción de los efectos de varios mecanismos, los cuales están involucrados en la muerte de las motoneuronas (Madrigal, 2012).

A continuación se exponen los hallazgos más significativos en cuanto a la etiología de ELA:

-Genética: Se ha observado que los pacientes con ELA familiar presentan una mutación en el gen SOD1 que se encarga de sintetizar una enzima antioxidante. Esta encima se encarga de que el organismo no sufra los dañinos efectos que ocasionan los radicales libres, los cuales en altas concentraciones provocan la muerte de las motoneuronas. El exceso de radicales libres también se ha explicado por un fallo en la funcionalidad de las mitocondrias, que acaba destruyendo las células. Es por esto que la hipótesis de los radicales libres como posible causa de la esclerosis lateral amiotrófica está muy extendida actualmente (Ajroud-Driss y Teepu Siddique, 2015).

Posteriormente se han reportado más mutaciones de genes relacionados con la muerte de las neuronas motoras como TDP43, FUS y C9ORF27.(Lattante et al., 2012).

-Excitotoxicidad del glutamato: Los investigadores han encontrado elevados niveles de glutamato en el suero y en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con ELA. También se han hallado altos niveles de este neurotransmisor en otras enfermedades

neurodegenerativas como Parkinson o Alzheimer. Además el uso del fármaco Riluzol en pacientes con ELA, el único fármaco que ayuda a prolongar el promedio de vida de los pacientes, reduce la liberación sináptica de glutamato (Sica et al., 2011).

- Inmunidad: las respuestas inmunológicas que desencadena el Sistema Nervioso, como puede ser la liberación de anticuerpos, puede acabar deteriorando las funciones de las motoneuronas debido a que atacan por error los propios tejidos (Madrigal, 2012)

- Proteínas: Una mala regulación de una proteína llamada proteasoma 22, la cual cumple la función de disminuir la acumulación de otras proteínas (ubiquinadas y poli-ubiquinadas), que si no se neutralizan forman cuerpos de inclusión en el citoplasma y el núcleo de la célula dando lugar a un mal funcionamiento de la neurona (Sica, 2012 p.17)

- Agentes infecciosos: algunas investigaciones sostienen la hipótesis de que ciertos virus como el VIH, el ecovirus, el virus de la poliomelitis, los priones o las bacterias causantes de la enfermedad de Lyme podrían desencadenar la degradación de las neuronas (Madrigal, 2012 p.14)

-Toxinas: un estudio epidemiológico establece la exposición excesiva al selenio en su forma inorgánica como factor de riesgo para el desarrollo de esclerosis lateral amiotrófica, en lugares del norte de Italia y Dakota del sur, así como el consumo de agua o alcohol con altas concentraciones de este metaloide, evidenciando que el selenio produce un efecto tóxico para las neuronas. Igualmente, otros datos recogidos en India y EEUU asoció el uso de pesticidas con un mayor peligro a la hora de desarrollar la enfermedad (Vinceti, Bonvicini, Bergomi y Malagoli, 2010, p.279)

Uno de los estudios que más impacto ha tenido a la hora de considerar al colectivo militar como un grupo con un alto índice de ELA ha sido el que se llevó a cabo con los veteranos de la Guerra del Golfo en 1991, el cual puso de manifiesto que los soldados estuvieron expuestos a agentes tóxicos al encontrar armas de munición con altos niveles de agentes químicos (Lynn, Overstreet, Tassone, Allen, Horner, 2008, p.964)

Posteriormente se han hallado datos sobre grupos de población, como combatientes de guerra, los cuales han estado expuestos a sustancias tóxicas como

pesticidas, o metales pesados como el plomo, el arsénico o el mercurio, todos ellos nocivos para las células nerviosas (Madrigal, 2012)

### **2.3 Epidemiología:**

Los únicos factores de riesgo que se han relacionado con la esclerosis lateral amiotrófica y que arroja información acerca de la epidemiología de la enfermedad son la edad, el sexo y el hecho de presentar antecedentes de ELA .

Los datos demuestran que esta enfermedad se da de forma más frecuente en hombres que en mujeres, siendo la razón de 3 hombres/2 mujeres. En cuanto a la edad se estima que la media de desarrollo de la enfermedad son los 55 años disminuyendo el riesgo de padecerla a partir de los 75 años. La incidencia de ELA es de 2 afectados por cada 100.000 habitantes en el mundo al año así como su prevalencia es de 6 afectados por cada 100.000. En España se calcula que uno de cada 100.000 ciudadanos desarrollan esta enfermedad, se registran 900 casos cada año o lo que es lo mismo, de 2 a 3 casos diarios (Madrigal, 2012)

Un estudio sobre población europea reveló que la ELA era más habitual en varones de entre 58 a 63 años en pacientes con esclerosis lateral esporádica y de entre 47 a 52 años en pacientes con esclerosis lateral familiar (Zapata, Franco, Solano y Ahunca, 2016)

En varias revisiones de literatura se han contemplado variaciones en la incidencia y prevalencia de ELA en comparación con varios países, por lo que a pesar de la disparidad en los diseños metodológicos de dichos estudios, las diferencias poblacionales no se descartan. También se han hallado datos sobre incidencias más altas en poblaciones caucásicas, europeas y africanas en comparación con población de territorios hispánicos, africanos y asiáticos (Zapata, Franco, Solano y Ahunca, 2016)

### **2.4 Alteraciones neuropsicológicas:**

En los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica se ven afectadas las neuronas motoras superiores e inferiores. La degeneración de motoneuronas superiores provoca espasticidad, debilidad e hiperreflexia mientras que la pérdida de motoneuronas inferiores causan debilidad, atrofia muscular y fasciculaciones. Así mismo, los pacientes con ELA presentan una pérdida de sustancia gris en regiones frontales, parietales y



límbicas y anomalías en la sustancia blanca fronto-temporal, lo cual se relaciona con un déficit cognitivo (Lillo et al., 2014).

En el tallo cerebral la muerte neuronal se produce en los núcleos motores de los pares craneales III, V, VII, X y XII y en los axones de las vías corticoespinal y corticobulbar. En cuanto al sistema motor, se da una afección selectiva de modo que las neuronas motoras implicadas en el movimiento ocular y el control de esfínteres permanecen intactas. También se han encontrado inclusiones citoplasmáticas en las neuronas dañadas, así como hinchazón y acumulación de neurofilamentos en los axones que impiden el transporte de las moléculas necesarias para su mantenimiento, lo cual lleva a la muerte de la célula (González, Escobar y Escamilla, 2003).

En un estudio realizado por Duque et al., 2003, se obtuvieron resultados que apoyaban a estudios anteriores con datos similares sobre las funciones neurológicas afectadas en pacientes diagnosticados de ELA, las cuales están relacionadas con la corteza prefrontal dorsolateral y premotora del lóbulo frontal. Dichas funciones afectadas son la evocación categorial, la atención focalizada y la abstracción verbal.

Lillo et al., 2014, postula que entre las alteraciones cognitivas más frecuentes observadas en los pacientes se encuentran en primer lugar las disfunciones ejecutivas que engloban déficits en la fluidez verbal, en atención, memoria de trabajo, planificación, flexibilidad cognitiva, capacidad de inhibición y toma de decisiones. En cuanto a la memoria, según estos autores, se ha puesto de manifiesto que la memoria visual inmediata y diferida y la memoria verbal inmediata presentan deterioros. Del mismo modo, siguiendo el trabajo del autor antes citado, con respecto a la cognición social, afirman que los pacientes diagnosticados de ELA tienen problemas para identificar rostros y los estímulos amenazantes que se dan a través de ellos. Éstos, neutralizan las escenas extremas, interpretan las neutras como más emocionantes y las imágenes de carácter afectivo las perciben de forma más agradable que los sujetos controles. Por último, en lo que a lenguaje se refiere, la alteración más común que presentan los pacientes diagnosticados de ELA, según estos autores, es la fluidez verbal y la anomia, la cual puede desembocar en mutismo, pero también aparecen en muchos casos afasia progresiva, ecolalia, y afecciones en fluidez lexical y nominación por confrontación o dificultad para entender el sarcasmo (Lillo et al., 2014).

Es muy importante tener en cuenta las irregularidades afectivas que se dan en los pacientes con ELA, ya que al quedar preservadas las funciones mentales superiores, el paciente es consciente de todos los cambios que va experimentando de manera desenfrenada. Las personas que sufren ELA suelen padecer depresión reactiva tras conocer el diagnóstico de su enfermedad y su pronóstico, lo cual no debe ser ignorado, pues puede acabar en suicidio (González, Escobar y Escamilla, 2003).

Un estudio realizado en 2016 por Martínez, et al., obtuvo resultados en los que correlacionaba la depresión y la ansiedad como síntomas extra-motores de la enfermedad.

El 55% de pacientes con ELA experimentan apatía, la cual se relaciona con el deterioro de la fluidez verbal. Además, es común que aparezcan comportamientos como glotonería, compulsiones, conductas estereotipadas o perseveraciones (Lillo et al., 2014).

Los pacientes con ELA presentan un deterioro en la Teoría de la Mente que se expresa en bajos niveles de empatía y altos en apatía, lo que podría explicar las deficiencias conductuales a nivel social que muestran durante el curso de la enfermedad (Van Der Hulst, E.J, Bak, T.H, y Abrahams, S., 2014).

Existe evidencia de una serie de reacciones emocionales muy comunes entre las personas que padecen esclerosis lateral amiotrófica, las cuales se ha denominado síndrome de risa y llanto patológico (PLC). Se trata de manifestaciones involuntarias de emociones de forma detonante por parte del paciente que le llevan a expresar risa o llanto en ausencia de un estímulo concreto. En un estudio realizado por HÜbbers, Kassubek, GrÖn, Gorges y Aho-oezhan en 2016 se comprobó que estas reacciones emocionales de llanto y risa están suscitadas por estímulos que no muestran conexión con el estado de ánimo, y aunque no está del todo claro qué estímulos concretos son los que provocan PLC, se ha podido explicar la fisiología que hay detrás de esto. Según los autores citados, se trata de una disfunción de la corteza frontal que provoca que los mecanismos fisiológicos relacionados con la inhibición se vean reducidos dando lugar a una irrupción de llanto o risa.

### **3. Potenciales evocados**

Los potenciales evocados son, según Coles y Rugg (1995), fluctuaciones en el voltaje del electroencefalograma (EEG) producidos por la actividad sensorial, motora o cognitiva, ya sea mediante la exposición de un estímulo o la ejecución de alguna actividad.

Dichas fluctuaciones nos muestran información sobre los procesos cognitivos a través de picos o valles. Los potenciales evocados sirven para medir la presencia, ausencia, latencia o conexión con otros procesos cognitivos entre otras cosas, de procesos como la memoria, la atención, el procesamiento de la información, la comprensión del lenguaje o los procesos emocionales. Para ello, se colocan electrodos en partes concretas de la cabeza determinadas por el Sistema Internacional 10-20. Estos electrodos, recogen la actividad eléctrica resultado de los potenciales post-sinápticos que generan las células cerebrales en su proceso de despolarización e hiperpolarización. Se denomina componente a un pico o la suma de varios, los cuales nos informan sobre un proceso cognitivo concreto o conjunto de ellos, aunque es usual encontrar los términos “pico” u “onda” como sinónimo de componente (Núñez, Corral, Escera, 2004).

Los potenciales evocados pueden catalogarse en dos grupos, los exógenos o de corta latencia y los endógenos o de larga latencia. Según Coles y Rugg, los potenciales endógenos aparecen de forma más temprana, entre los 100 y 150 ms después de la presentación del estímulo. Además este tipo de potenciales evocados está influido por las particularidades físicas de cada estímulo, como puede ser el modo en que se presenta (visual, auditivo, somatosensorial, etc), la intensidad o la amplitud. Son los llamados potenciales evocados sensoriales o perceptivos.

En cambio, los potenciales endógenos o de larga duración aparecen a partir de los 100 ms desde la presentación del estímulo y no son especialmente susceptibles a los cambios físicos del estímulo sino que, más bien, atienden a la forma en que el individuo lleva a cabo el procesamiento de información. Son los llamados potenciales evocados cognitivos (Donchin y col., 1978)

Coles y Rugg, 1995, proponen otra clasificación en la que distinguen entre componentes que ocurren antes del suceso y los que ocurren después de éste. Dentro de los primeros se encuentran los componentes LRP (Lateralized Readiness Potential) y la variación negativa contingente CNV (Contingent Negative Variation) y con respecto al

segundo grupo se encuentran los componentes cognitivos, ondas N100, P300s, N400s y el potencial de disparidad MMN (Mismatch Negativity).

El LRP es un potencial negativo que aparece ante la disposición del individuo a realizar una acción con su mano. Procede de forma contralateral a la mano que pretende ejecutar el movimiento y su amplitud máxima (10-15  $\mu\text{V}$ .) se muestra en las zonas precentrales. Los CNV fueron detallados por primera vez por Walter, Cooper, Aldridge, Mc Callum y Winter en 1964. Son ondas negativas que deben su aparición a la presentación de dos estímulos separados por un intervalo de tiempo entre los cuales se genera una contingencia. Presenta su máxima amplitud (20  $\mu\text{V}$ ) conforme aumenta la cercanía con el segundo estímulo en localizaciones centro-frontales. Las ondas Nd, N100 o Processing Negativity son ondas negativas que se muestran a los 100 ms aproximadamente. Aparecen al contrastar la diferencia de actividad que ha suscitado la atención a un determinado estímulo en comparación a los que no se ha atendido (Núñez, Corral y Escera, 2004).

Los potenciales P300 son de onda positiva y muestran una latencia de 300ms. Ésta emerge ante estímulos inesperados. Su latencia aumenta cuando se encuentra en una posición centro-parietal y la tarea se vuelve más complicada. Según Kutas et al., (1997), los P300 ponen de manifiesto los procesos cognitivos relacionados con la identificación y evaluación de estímulos (Sellán, 1991).

Los potenciales N400 son ondas negativas con una latencia de 400 ms. Adquieren su máxima amplitud en localizaciones centroparietales y proporcionan información acerca del procesamiento semántico. Kutas et al. (citado en Núñez, Corral y Escera), aluden que “el componente N400 es un índice de la cantidad de preparación semántica o activación que una palabra recibe del contexto que la precede”.

La primera vez que se tuvo constancia de esta onda, fue durante una tarea en la que los investigadores introducían palabras inesperadas al final de frases, estas palabras inadecuadas semánticamente elicitan una onda negativa con latencia de 400 ms. A partir de éste momento se iniciaron investigaciones acerca de estos componentes, las cuales aportaron hallazgos como que la N400 presentaba mayor amplitud en el hemisferio derecho, lo que resalta la importancia de éste en el procesamiento de las relaciones contextuales, conceptuales y semánticas. (Kutas y Hillyard, 1982). También se descubrió la aparición de esta onda en tareas no semánticas a través de tareas en las

que se presentaban estrofas que podían o no rimar, lo que requiere un procesamiento cognitivo a nivel fonológico, o también en tareas de rotación mental de objetos en el espacio (Sellán, 1991).

Gurtubay (2009), postula que el potencial de disparidad, Mismatch Negativity (MMN) es de onda negativa, presenta una amplitud de 100 a 200 ms y topografía fronto-central. Según este autor, el MMN es generado por estímulos auditivos a través de un paradigma denominado “oddball”, a través del cual se emiten sonidos comunes de elevada probabilidad y entre ellos se entremezclan algunos sonidos extraños o fuera de lo común. El registro se realiza mientras los sujetos leen un texto de manera que mantengan su atención alejada de la estimulación auditiva. Las ondas MMN están vinculadas a procesos que se ven a menudo afectados en enfermedades neuropsicológicas como la atención, la memoria sensorial auditiva, la percepción auditiva o la discriminación de estímulos novedosos, según el citado estudio (Gurtubay, 2009).

#### **4. Potenciales evocados y ELA**

Un estudio llevado a cabo por Ogawa, Tanaka e Hirata en 2009 corroboró los déficits cognitivos en pacientes diagnosticados de ELA comparando una muestra de 19 sujetos que padecían ELA esporádica y un subtipo de ELA bulbar, con 19 sujetos controles mediante registros de la actividad encefalográfica y otras pruebas neuropsicológicas como WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale), MMSE (Mini Mental State Examination) desarrollado por Marshall F. Folstein, WCST (Wisconsin Card Sorting Test), TMT (Trail Making Test) creado por Partington y Tarea de Stroop. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la latencia de las ondas N100, N200 y P300 siendo más prolongadas en los sujetos diagnosticados de ELA. Según los autores, la diferencia en la latencia entre los picos de N100-P300 y N200-P300 advierten de daños en los procesos de cognición e identificación, de modo que respaldan los datos obtenidos en estudios anteriores afirmando la presencia de deterioro cognitivo en fases tempranas de la enfermedad en las que los pacientes no se encuentran dementes ni dependientes, especialmente de los pacientes diagnosticados de ELA tipo bulbar. Además comprobaron a través de potenciales evocados, (por sus siglas en inglés, ERPs, evoked related potentials) y evaluaciones clínicas que los fallos en la

función respiratoria influían en los procesos cognitivos aunque insisten en que este hecho precisa de una investigación más profunda.

Por otro lado un estudio realizado por Kotchoubey, Lang, Winter y Birbaumer en 2003, analizó las etapas más tardías de la enfermedad de tres pacientes los cuales eran incapaces de realizar movimientos voluntarios. Dichos autores afirman, tras el empleo de ERPs como método de evaluación, que las funciones cognitivas pueden preservarse aun encontrándose los pacientes diagnosticados de ELA en fases tardías de la enfermedad, de forma que las funciones mentales humanas son independientes de los procesos en la periferia del cuerpo. Así mismo, los autores mencionados sostienen que el paciente número dos diagnosticado con ELA de inicio bulbar preservó las habilidades relacionadas con el aprendizaje, las cuales tienen su origen en el lóbulo frontal, sin embargo las tareas relacionadas con el lóbulo temporal y parietal (oddball y pares de palabras) revelaron respuestas anormales. Los autores respaldan éste hecho basándose en las afirmaciones de que la mayoría de pacientes diagnosticados de ELA de inicio bulbar presentan más alteraciones neuropsicológicas (Neary et al., 2000) y neurofisiológicas (Pauls et al., 2002).

Un estudio más reciente publicado en 2015 por Seer et al., pone de manifiesto a través de resultados obtenidos con ERPs y LRP, que la capacidad de procesamiento de conflicto, su modulación contextual y las funciones ejecutivas relacionadas con ésta, se encuentran preservadas en personas diagnosticadas de ELA, ya que se llevaban a cabo correctamente en una variante no verbal de la tarea de flanqueo independientemente de que se presentase la opción de la situación conflictiva o no. En dicho estudio los autores postulan que los pacientes con ELA que mostraban evidencia clínica de disfunciones ejecutivas presentaron amplitudes de negatividad mejoradas en regiones occipitales en comparación con los sujetos con ELA sin síntomas de disfunción ejecutiva y afirman que dichas disfunciones ejecutivas se deben a alteraciones funcionales en la regiones motoras de la corteza cerebral según los datos de amplitud de las ondas LRP. Por otro lado se asoció la aparición de disfunciones ejecutivas en pacientes con ELA con un comportamiento más proclive a cometer errores en la tarea de flanqueo y los autores citados hacen de nuevo hincapié en que este hecho es debido a un deterioro funcional de la corteza prefrontal. Debido a que la esclerosis lateral amiotrófica está considerada cada vez más un espectro de síntomas que implica varios sistemas, los autores insisten en el uso de ERPs para desglosar y obtener información

acerca de los subtipos de ELA, para poder ofrecer unos procedimientos de intervención más acertados.

Con respecto a la memoria, se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre sujetos con ELA y controles durante pruebas de memoria de reconocimiento medidas con potenciales cognitivos relacionados con eventos. Munte et al. (1998) exponen en su trabajo que la generación de representaciones de memoria y el proceso de integración de contexto se encuentra deteriorado en pacientes diagnosticados de ELA no dementes. Las pruebas de este estudio constaban de dos fases, en la primera debían pulsar un botón cuando la palabra que aparecía en pantalla había aparecido con anterioridad y en la segunda fase la tarea consistía en lo mismo, sin embargo contaba con mayor dificultad ya que un 33% de las palabras habían aparecido en la primera fase y debían tratar de reconocerlas. Los pacientes diagnosticados de ELA mostraron un descenso del rendimiento en la segunda fase evidenciando un déficit de memoria.

Un estudio publicado en 2011 por Hammer, Vielhaber, Rodríguez-Fornells, Mohammadi y Munte, recoge datos conductuales y electrofisiológicos sobre la memoria de trabajo (WM) y la fluidez verbal en pacientes diagnosticados de ELA, arrojando resultados que revelan deterioros en la memoria de trabajo fundamentalmente cuando el paciente debe procesar información espacial. Inicialmente en las pruebas neuropsicológicas no mostraron alteraciones en la memoria de trabajo, aunque sí en la fluidez verbal, así como déficits en las funciones ejecutivas como perseveraciones en las tarjetas de Wisconsin, o una disminución del uso de estrategias en la prueba de fluidez Ruff-Figural. Para el análisis de ERPs se usaron dos paradigmas que varían entre instrucciones de carácter espacial o figurativo. Los pacientes diagnosticados de ELA no lograron llevar a cabo las tareas de memoria de trabajo, en especial las de tipo espacial, mientras que en las tareas figurativas sus respuestas se asemejaron con las del grupo control. Los datos recogidos a través de ERPs registraron cambios topográficos en la memoria de trabajo de los pacientes con ELA evidenciando las alteraciones en dicha función. (Hammer, Vielhaber, Rodríguez-Fornells, Mohammadi y Munte, 2011).

Un estudio más reciente sobre neuroplasticidad en pacientes con ELA publicado en 2013 por Zahele et al., revela a través del análisis de la memoria de trabajo con potenciales evocados, que los pacientes con esta enfermedad presentan diferencias en los datos electrofisiológicos con respecto a los sujetos sanos, en los procesos subyacentes

de memoria de trabajo. Los participantes realizaron una tarea visuoespacial de memoria de trabajo dos veces, la segunda pasados tres meses, mientras se medía su actividad de retardo contralateral (CDA), un componente ERP considerado un marcador en línea de memoria visual en regiones cerebrales posteriores, ya que no presenta el efecto de carga normal en pacientes con lesiones frontales unilaterales cuando los estímulos que se recuerdan aparecen en el hemisferio contralateral de su lesión. Los autores citados anteriormente, exponen en los resultados hallados en su estudio que los pacientes diagnosticados de ELA presentan una amplitud de CDA más baja con respecto al grupo de sujetos sanos, debido a una mayor actividad ipsilateral, es decir, mostraron una menor lateralidad en la memoria de trabajo. Cuando la prueba se repitió a los tres meses, su efecto de carga CDA desapareció, mientras que en el grupo control se pudo observar una amplitud de ondas más baja. Al realizar la prueba por segunda vez se observó que los pacientes con ELA debían usar los mismos recursos neuronales para mantener su nivel de rendimiento inicial mientras que el grupo control evidenciaba una mejora en su conectividad efectiva al movilizar menos recursos neuronales para mostrar el mismo rendimiento que en la prueba inicial. Los autores concluyen en que estas modulaciones muestran los auténticos cambios en red, ya que no se atribuyen a diferencias en el comportamiento ni tampoco de rendimiento entre los grupos, dado que los pacientes diagnosticados de ELA mostraron resultados normales en memoria de trabajo a pesar del control frontal reducido y como muestran las bajas amplitudes de CDA.

También podemos encontrar que los ERPs arrojan información acerca de la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de ELA. Así lo afirman Real et al., 2014, tras realizar un estudio en el que midieron las diferencias entre sujetos con ELA y sujetos sanos de la misma edad mientras leían oraciones que podían acabar con palabras congruentes e incongruentes y que tenían que ver con enfermedades. No hubo diferencias entre ambos grupos con respecto a las palabras coherentes e incoherentes ya que ambos mostraron la amplitud de N400 más negativa cuando las frases acabaron de forma coherente. Sin embargo, en las personas diagnosticadas de ELA con una calidad de vida baja, el efecto N400 solo fue visible para las palabras relacionadas con enfermedades ya que tienen una mayor facilidad para acceder a éstas. Esto se explica por el estado de ánimo de los pacientes, ya que un estado de ánimo positivo mejora el procesamiento léxico y semántico influyendo directamente en la amplitud de N400. Por



tanto, según los autores, el componente N400 es una herramienta que puede ser usada como indicador de la calidad de vida de los pacientes ya que informa de la accesibilidad que tienen a las palabras relacionadas con la enfermedad, las cuales se activan fácilmente.

En cuanto a la capacidad atencional de personas diagnosticadas de ELP (esclerosis lateral primaria), un subtipo de ELA en la que se ven afectadas únicamente las motoneuronas superiores, dando lugar a un desarrollo más lento de la enfermedad y cuya sintomatología se basa en episodios de espasticidad. Amato et al., realizaron un estudio en 2013, en el que ponen en evidencia la utilidad de los ERPs auditivos para detectar procesos cognitivos alterados en pacientes con ELA y ELP como los mecanismos de control atencional y la atención selectiva. Mediante el análisis de los componentes N200, P300 y Negatividad de reorientación (RON) mientras los sujetos realizaban la tarea de Stroop, se observó que los sujetos diagnosticados de ELA, tuvieron más errores que los sujetos con ELP, sin embargo fueron menos lentos. Los sujetos con ELA mostraron amplitudes más bajas y latencias más retardadas que los sujetos con ELP, con respecto al grupo control, lo que indica una actividad fronto-temporal reducida. Los autores afirman que existen diferencias en el deterioro cognitivo de pacientes con esclerosis lateral primaria y esclerosis lateral amiotrófica ya que mientras éstos últimos presentan una disfunción frontal que se manifiesta en un espectro de afecciones ejecutivas y del comportamiento con un carácter multifacético en lugar de una enfermedad claramente definida, los pacientes con ELP muestran más alteraciones motoras que cognitivas. Además destacan la tarea de Stroop encubierta como herramienta para medir los procesos cognitivos que implican respuestas no vocales o motoras a los pacientes en un estado avanzado de la enfermedad.

Igualmente se ha estudiado la atención selectiva como función cerebral frontal en personas diagnosticadas de ELA. En 2008 fueron publicados los resultados de un estudio llevado a cabo por Pinkhardt et al., en el que se midió mediante potenciales evocados endógenos, la atención selectiva, (la cual está relacionada con el control ejecutivo del lóbulo prefrontal), en 20 pacientes con ELA esporádica en etapas tempranas de la enfermedad, frente a 20 sujetos sanos. Concretamente, en el estudio se usaron ondas Nd, las cuales son el principal indicador ERP de atención selectiva, N100 que refleja la respuesta de excitación inespecífica, MMN (Mismatch Negativity), que aportan información sobre el procesamiento preatento de estímulos desatendidos y P300

para medir el procesamiento cognitivo durante la tarea. La prueba neuropsicológica que se usó para registrar los datos fue el paradigma de escucha dicótica. Según los autores, los resultados de este estudio apuntan a que los pacientes con ELA presentan alteraciones en la atención selectiva en comparación con los sujetos sanos del grupo control. Esto se refleja en una disminución del voltaje negativo fronto pre-central de la onda Nd, lo cual pone en evidencia un foco de atención más débil por parte de estos sujetos, además de una mayor amplitud de P300 la que significa que los pacientes con ELA muestran un mayor procesamiento cognitivo de estímulos irrelevantes evidenciando desajustes en la atención selectiva. En cambios no hubo diferencias entre grupos en las ondas N100 y MMN. Los autores de dicho estudio ponen énfasis en que los déficits neuropsicológicos de los pacientes diagnosticados de ELA, no están ligados necesariamente al deterioro motor que sufren de forma gradual, sino que aparecen en etapas relativamente tempranas de la enfermedad. De este modo, consideran las alteraciones de la atención selectiva como una extensión del espectro de síntomas de la enfermedad que aparece a menudo en pacientes no dementes.

Un estudio realizado por Lange et al., 2016, defiende la relevancia de los ERPs a la hora de detectar posibles anomalías en los procesos cognitivos de pacientes con ELA incluso cuando dichos procesos no son notorios en la evaluación neuropsicológica. Tras realizar este estudio, los autores citados encontraron resultados que apuntaban a deterioros en la capacidad de cambio atencional de los pacientes, en tareas en las que unas veces se les pedía que respondiesen al color y otras a la forma, poniendo de manifiesto una baja flexibilidad cognitiva, que fue perceptible incluso cuando se excluyeron los sujetos con posibles alteraciones cognitivas. Dado este hecho, los autores citados anteriormente resaltan la importancia de los ERPs para evaluar el pronóstico de ELA antes de que las disfunciones ejecutivas se manifiesten clínicamente.

En este mismo año, se publicó un estudio que arrojó información muy relevante y a la vez con resultados que respaldan los estudios anteriores acerca de las disfunciones ejecutivas. Lange et al., 2016, aplicaron la Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) a 21 personas diagnosticadas de ELA y a 21 personas sanas, las cuales debían responder a las demandas cambiantes de dichas tarjetas mientras se registraba su actividad cerebral. Los resultados revelaron que cuando las tarjetas exigían una demanda de cambio de tarea, en sujetos con ELA, los ERPs mostraban mayores latencias de ondas positivas relacionadas con el evento posterior, aunque la

amplitud no mostró cambios, de modo que las variaciones de onda que presentaba el EEG estaba relacionado con un bajo rendimiento en la prueba neuropsicológica (WCST), la cual evidencia las funciones ejecutivas. Cuando los sujetos intentaban cambiar de regla, era más probable que presentaran dificultades para reconocer la nueva regla debido a la incapacidad para usar la información brindada por las señales de cambio. Según los autores, estas dificultades tienen su origen en dos déficits cognitivos distintos, por un lado, perseveraban, es decir, mantenían su criterio de clasificación actual tras indicarse el cambio de regla; y por otro lado, la mayoría de sujetos no inferían la regla acertada tras proporcionárseles la información necesaria. Los autores citados anteriormente sostienen, a partir de éstos resultados, que los pacientes diagnosticados de ELA presentan una degeneración neuronal en las regiones frontoparietales, las cuales son necesarias para llevar a cabo el control ejecutivo de los procesos cognitivos y, además, están implicadas en los cambios de tarea anticipatoria, dificultando su deterioro la flexibilidad cognitiva necesaria para adaptarse a los cambios. De éste modo, concluyen que la ausencia de modulación de ERPs relacionadas con el control ejecutivo constituyen una técnica de evaluación sensible para el diagnóstico clínico de las disfunciones ejecutivas en ELA y resaltan la metodología usada, la cual integra un análisis teórico, conductual y electrofisiológico para obtener resultados más precisos y fiables.

Santhosh, Bhatia, Sahu y Anand, publicaron en 2004 los resultados de un estudio en el que midieron y analizaron, a partir de potenciales cognitivos, la capacidad de planificación de los pacientes diagnosticados de ELA que presentaban un habla clara, frente a los que no presentaban un habla clara. Los resultados desvelaron que los sujetos con un deterioro cognitivo reflejado en un discurso no claro, mostraron una planificación de la tarea en movimiento reducida, mientras que en los sujetos sin deterioro cognitivo, y por tanto con un discurso claro, esta capacidad no se vio alterada durante la realización de la misma tarea. Esta investigación respalda estudios anteriores sobre el hecho de que los pacientes diagnosticados de ELA presentan una degeneración neuronal localizada especialmente en los lóbulos frontales, regiones que se encargan entre otras, de la capacidad de planificación.

Las ondas MMN son un indicador del procesamiento cognitivo no motor en la esclerosis lateral amiotrófica. Iyer et., al, publicaron recientemente los resultados de un estudio realizado en 2017 en el que afirman que existe un deterioro de los subdominios

cognitivos específicos. La hipótesis inicial de la investigación era hallar diferencias significativas entre distintos sub-fenotipos clínicos de ELA. Para ello, los autores mencionados estudiaron a subgrupos relevantes de ELA dependiendo del lugar de inicio de la enfermedad (espinal o bulbar), la presencia de FTD (demencia frontotemporal) o de C9ORF72 (gen cuya mutación está relacionada con la muerte neuronal). Para medir los cambios cognitivos de los participantes, se les expuso a una serie de estímulos auditivos estándares entre los que se intercalaban sonidos desviados (con una frecuencia mayor). También se aplicó a ambos grupos a la prueba de Stroop CWIT, la cual mide múltiples funciones relacionadas con el control ejecutivo como la memoria de trabajo, la atención selectiva o el control inhibitorio. Los datos del EEG mostraron que la respuesta MMN se mostró diferente en el grupo de pacientes con ELA en comparación con el grupo de sujetos sanos, pero no se hallaron diferencias entre los subgrupos de pacientes diagnosticados de ELA. No obstante, los resultados revelaron que la respuesta MMN en pacientes con ELA, pone en evidencia el deterioro cognitivo en subdominios específicos. Dado este hecho, los autores agruparon a los sujetos con ELA en nuevos subgrupos, dependiendo de las diferencias de latencia en la respuesta MMN que presentaban y los cuales no tenían nada que ver con los fenotipos conocidos. Los autores destacan la importancia de su estudio a la hora de ofrecer un trato terapéutico más acertado y efectivo a los pacientes diagnosticados de ELA dentro de subgrupos más homogéneos, los cuales se fundamentan en categorizaciones tradicionales basadas en orígenes anatómicos.

Según Fomina et.,al, el procesamiento referencial es un proceso cognitivo que se encuentra alterado en pacientes con ELA. Dicho proceso implica pensar en uno mismo y está relacionado con el sistema serotoninérgico y la red de modo predeterminado (DMN), aspectos con bajos niveles en personas con esclerosis lateral amiotrófica. Los autores citados llevaron a cabo un estudio con un grupo de 10 pacientes con ELA y un grupo control de 10 personas sanas. Los participantes debían responder ante adjetivos los cuales podían describir a ellos mismos, a un amigo o a una celebridad. El experimento fue diseñado de forma que se pudiese discernir entre los efectos específicos del procesamiento referencial y una disminución de la atención o cognición general. Los resultados mostraron que en los pacientes diagnosticados de ELA aparecen correlatos muy bajos en la electroencefalografía durante la prueba de medición del pensamiento referencial, lo que pone en evidencia que los pacientes de ELA presentan alteraciones

de la autoconciencia y tienen dificultades para distinguirse de otros. Los autores citados anteriormente abordan la idea de que los pacientes con ELA presentan una ausencia de pensamientos sobre sí mismos debido a que no pueden observar las acciones de su propio cuerpo, dada su incapacidad de movilidad, pero sí pueden observar las de los demás, pudiendo este hecho causar anosognosia. Los autores de dicho estudio relacionan las alteraciones de la autoconciencia con el procesamiento disfuncional de la corteza prefrontal medial, pudiendo verse perjudicados aspectos del individuo como la toma de decisiones, las relaciones sociales o su autoconcepto.

Los potenciales evocados también se han usado para mejorar la calidad de vida del paciente, aparte de para obtener datos e información acerca de los estados fisiológicos que éste presenta en diversas situaciones o circunstancias. El avance de la tecnología ha permitido crear un sistema basado en ERPs, el cual registra la actividad eléctrica del cerebro y la exterioriza mediante una computadora permitiendo al individuo interactuar con su medio cuando la degeneración neuronal ha avanzado hasta el punto de desprovocerle de habilidades como la movilidad o el habla

Una contribución bastante destacable de los potenciales evocados para la mejora de la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de ELA, son aquellos que se han usado para crear un interfaz cerebro-computadora, mayormente los P300. Santana, Ramírez y Ostrosky-Solís, (2004) exponen:

“Vidal introdujo el término interfaz cerebro-computadora (BCI por sus siglas en inglés) para designar cualquier sistema computarizado que involucrara información obtenida a partir del funcionamiento del cerebro. Posteriormente, se definió la BCI como un sistema de comunicación o control que emplea la actividad eléctrica del cerebro como una bioseñal que representa mensajes u órdenes que un individuo envía al mundo externo, los cuales no utilizan las rutas normales de salida del cerebro, como los nervios periféricos y los músculos, sino un sistema artificial que las extrae, codifica y aplica. De forma ideal, una BCI cambia la señal electrofisiológica, de un mero reflejo de la actividad del cerebro, por productos intencionales de dicha actividad, los cuales pueden ser respuestas simples, mensajes u órdenes que controlen aparatos, procesen palabras y expresen frases, con lo que se puede aumentar la interacción con el entorno”.( p.448).

Numerosos estudios han probado la efectividad de los potenciales evocados como un método no invasivo que permite la comunicación del paciente diagnosticado de ELA con su medio. En 2008, Nijboer et. al, llevaron a cabo una investigación en la

que se proponían comprobar la utilidad de una interfaz cerebro-computadora, (BCI), en pacientes con ELA avanzada mediante P300. Para ello, los autores de dicho estudio diseñaron una matriz de estimulación con cuatro opciones, que contenía estímulos auditivos y visuales y la cual podía producir textos secuenciados y espontáneos a partir de la clasificación de dichos estímulos por parte de los sujetos. Dicho estudio demostró además que la tecnología BCI se puede llevar del laboratorio a los hogares de los pacientes, manteniéndose un rendimiento estable durante meses. No obstante, los autores citados anteriormente destacan una reducción del número de expertos para el control del sistema, así como el tiempo de instalación e inspección del mismo, para que éste pueda considerarse una tecnología de uso práctico.

En un estudio más reciente realizado en 2018, Guy et.,al, han obtenido resultados que apoyan y corroboran estudios anteriores sobre éste sistema. Tras evaluar las distintas capacidades físicas, cognitivas y del lenguaje de 20 sujetos con ELA, los investigadores sometieron a los participantes del estudio a dos sesiones de deletreo mientras llevaban puesto un gorro de EEG para probar la respuesta de onda P300, a la vez que escribían palabras u oraciones libremente. El gorro estaba a su vez conectado a un software de procesamiento y un software de control del teclado y la pantalla. Además de las pruebas de deletreo y ortografía se incluyó al final de las sesiones una escala de satisfacción en la que los participantes destacaron la facilidad de aprendizaje del sistema, comodidad y gran utilidad del mismo. Los resultados mostraron que el sistema contaba con la eficacia para posibilitar la comunicación de los pacientes diagnosticados de ELA con su entorno dado los altos porcentajes de éxito en las tareas de ortografía y de símbolos correctos seleccionados por minuto.

## **5. Discusión y conclusiones.**

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad que no atiende a una clara definición debido a la ambigüedad de sus síntomas y al desconocimiento de sus causas. Tradicionalmente se han categorizado varios subtipos de ELA en función de sus orígenes anatómicos, no obstante, los potenciales evocados han demostrado que dichas categorizaciones carecen de funcionalidad a la hora de ofrecer un trato terapéutico más acertado y efectivo para el paciente. Los ERPs ofrecen información que permiten agrupar la ELA en nuevos subgrupos, dependiendo de las diferencias de latencia y/o amplitud de onda. Por esta razón es importante considerar los aportes de todas aquellas

técnicas de medición que revelen datos considerables acerca de la enfermedad que puedan utilizarse para poder avanzar hacia un tratamiento que mejore la calidad de vida de los pacientes.

En este trabajo me he centrado en aquellos estudios que ofrecen datos sobre las diferencias cognitivas y de conducta que experimentan las personas diagnosticadas de ELA, mencionando de forma más concisa las deficiencias motoras.

La información que se ha obtenido tras finalizar este trabajo apunta en varias direcciones. Por un lado, los potenciales evocados refieren información anatómica sobre aquellas zonas cerebrales que están implicadas en alteraciones tanto motoras, cognitivas o del comportamiento en los pacientes, lo cual es útil para abordar posibles causas de la enfermedad y por otro lado, ofrecen información sobre cómo se manifiestan dichas alteraciones. Ésta segunda parte, es en mi opinión, más relevante a la hora de tratar de forma más eficiente la enfermedad, ya que poder controlar los síntomas, teniendo en cuenta que en cada paciente se desarrolla la enfermedad de una forma relativamente distinta a los demás, supone posiblemente una mejora para su calidad de vida más inmediata que tratar de encontrar una posible causa estudiando los orígenes anatómicos para procurar dar una explicación que englobe todos los casos de esclerosis lateral amiotrófica. No obstante, toda búsqueda de información supone siempre un avance, sobre todo si se trata de una enfermedad con causas indeterminadas y una sintomatología y desarrollo variable entre pacientes.

Durante esta revisión bibliográfica he podido comprobar que los potenciales evocados tienen una utilidad que va más allá del mero hecho de recoger datos electrofisiológicos de pacientes con ELA, pues éstos tienen un papel fundamental a la hora de mejorar la calidad de vida de dichos pacientes. En el caso de la tecnología BCI basada en P300, permiten medir la actividad eléctrica del cerebro, procesarla para obtener las características de interés y más tarde poder usarlas para interactuar con el ambiente de la forma en que la persona lo desee. Por ejemplo, pueden devolver a un paciente con ELA la capacidad de comunicación en etapas ya avanzadas de la enfermedad, facilitando un aspecto crucial de la vida de cualquier ser humano o facultarle para que pueda mover una silla de ruedas motorizada permitiendo así su desplazamiento. Este hecho, a nivel psicológico puede suponer para el paciente la diferencia entre obtener la motivación necesaria para poder seguir desenvolviéndose en

su vida cotidiana de una forma feliz o no hallar el sentido para poder disfrutar de su propia existencia, ya que se ha comprobado que un alto porcentaje de pacientes diagnosticados de ELA sufren síntomas de depresión y ansiedad relacionados con los síntomas motores de la enfermedad como el deterioro de la fluidez verbal o la movilidad. El hecho de poder comunicarse o desplazarse por sí solo implica aspectos como la autosuficiencia, la dependencia, el sentirse integrado o parte de su medio y el hecho de poder interactuar con su alrededor, puede aliviar la angustia vital que puede suponer para éstas personas no poder hacerlo.

Los potenciales evocados han demostrado que existe un deterioro cognitivo en pacientes que se encuentran en fases tempranas de la enfermedad, en las cuales no son visibles aún síntomas como la demencia. De este modo podemos saber que el deterioro cognitivo no está ligado al deterioro motor, el cual ocurre de forma gradual, sino que aparece en etapas relativamente tempranas. Poder detectar posibles anomalías en los procesos cognitivos incluso cuando estos no son clínicamente notorios en la evaluación neuropsicológica, supone una gran ventaja ya que podrían servir de guía para un tratamiento adecuado a la persona e incluso existe la posibilidad de poder alargar el promedio de años de vida de un paciente al tratar estos primeros déficits cognitivos.

## **7. Referencias bibliográficas.**

- Amato N., Riva, N., Cursi, M., Martins-Silva, A., Martinelli, V., Comola, M.,...Leocani, N. (2013). Different frontal involvement in ALS and PLS revealed by Stroop event-related potentials and reaction times. (5), pp.1-10 doi: 10.3389/fnagi.2013.00082.
- Ajrroud-Driss, S. y Siddique., T. (2015). Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Biochimica et Biophysica Acta* (1852). pp. 679–684. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.08.010>.
- Donchin, E., Ritter, W., & McCallum, C. (1978). Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP. In E. Callaway, P. Tueting, & S. Koslow (Eds.), *Brain event-related potentials in man* pp. New York: Academic Press, pp. 349-441.



- Duque, P., Páramo, D., Borges, G., Peral, E., García-Moreno, J.M., Balarezo, L.,...Patrignani- Ochoa, J. (2003). Alteraciones neuropsicológicas en la esclerosis lateral amiotrófica.¿No existen o no se detectan?. Revista de Neurología 36(1), pp. 3-8.
- Fomina, T., Weichwald, S., Synofzik, M., Just, J., Schols, L., Scholkopf, B., Grosse-Wentrap, M. (2017). Absence of EEG correlates of self-referential processing depth in ALS. Plos One, 12(6), pp. 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180136>.
- González, N., Escobar, E. y Escamilla, C. (2003). Esclerosis lateral amiotrófica. Monografía. G Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación (15), pp. 44-54.
- Gurtubay, I. Potenciales evocados cognitivos. (2009). Utilidad de la mismatch negativity. An. Sist. Sanit. Navar. 32(3). pp. 61-68.
- Guy, M., Soriani, M., Bruno, M., Papadopoulo, T., Desnuelle, C., Clerc, M. (2018). Brain computer interface with the P300 speller: Usability for disabled people with amyotrophic lateral sclerosis. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine (61), pp. 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.09.004>.
- Hammer, A., Vielhaber, S., Rodríguez-Fornells, S., Mohammadi, B. y Munte, T. (2011). A neurophysiological analysis of working memory in amyotrophic lateral sclerosis. Brain Research, ( ), pp. 90-99.
- Hübers, A., Kassubek, J., Grön, G., Gorges, M., Aho-oezhan, H., Keller, J.,...Ludolph, A. C. (2016). Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis is related to frontal cortex function. Journal of Neurology, 263(9), pp. 1788-1795. doi:<http://dx.doi.org/almirez.ual.es/10.1007/s00415-016-8201-5>.
- Iyer, P., Mohr, K., Broderick, M., Gavin, B., Burke, T., Bede, P.,...Nasserolelami, B. (2017). Mismatch negativity as an indicator of

cognitive sub-Domain Dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Neurology*.(8) 395. doi: 10.3389/fneur.2017.00395

Kotchoubey., B., Lang, S., Winter, S. y Birbaumer, N. (2003). Cognitive processing in completely paralyzed patients with amyotrophic lateral sclerosis, (10), pp. 551-558.

Lange, F., Lange, C., Joop, M., Seer, C., Dengler, R., Kopp, B. y Petri, S. (2016). Neural correlates of cognitive set shifting in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, (127), pp. 3537–3545.

Lange, F., Vogts, M. B., Seer, C., Fürkötter, S., Abdulla, S., Dengler, R., ... y Petri, S. (2016). Impaired set-shifting in amyotrophic lateral sclerosis: An event-related potential study of executive function. *Neuropsychology*, 30(1), 120-134. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/neu0000218>

Lattante, S., Conte, A., Zollino, M., Luigetti, M., Del Grande, A., Marangi, G.,... Sabatelli, M. (2012). Contribution of major amyotrophic lateral sclerosis genes to the etiology of sporadic disease. *Neurology* (79), pp. 66-72.

Lillo ,P., Matamala, J.M., Valenzuela, D., Verdugo, R., Castillo, J.L., Ibáñez,A. y Slachevsky, A. (2014). Manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivas en demencia frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica: dos polos de una entidad común. *Rev Med Chile* (142), pp. 867-879. doi: 10.4067/S0034-98872014000700007 .

Marie Lynn, M., Overstreet, M.A., Tassone, E., Allen, K., b,c, Ronnie. y Horner, R. (2008). Spatial analysis of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans. *NeuroToxicology* (29), pp. 964–970. Doi:10.1016/j.neuro.2008.05.005.

Madrigal, A. (2012). La esclerosis lateral amiotrófica. Observatorio de la Discapacidad. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales.´

Martínez , H.R., Escamilla, C.E. y Hernández, M. (2016). Síntomas neurológicos extra-motores en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.05.002>

- Munte, F., Troger, M., Nusser, I., Wieringa, M., Matzke, M., Johannes, S. y Dengler, R. (1998). Recognition memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis assessed with event-related brain potentials. *Acta Neurológica Scandinavica*, (98), pp. 110-115.
- Nijboera, F., Sellersb, E. W., Mellingera, J., Jordana, M., Matuza, T., Furdeaa, A.,... Kublera, A. (2008). A P300-based brain-computer interface for people with amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* (119), pp. 1909-1916. doi:10.1016/j.clinph.2008.03.034.
- Núñez-Peña, M.I., Corral, M.J. y Escera, C. (2004). Potenciales evocados cerebrales en el contexto de la investigación psicológica: una actualización. *Anuario de Psicología*. 35(1), pp. 3-21.
- Ogawa, T., Tanaka, H. e Hirata, K. (2009). Cognitive deficits in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, (120), pp. 659–664.
- Pinkhardt, E., Jurgens, R., Becker, W., Molle, M., Born, J., Ludolph, A., Schreiber, H. (2008). Signs of impaired selective attention in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* (225), pp. 532-538. Doi: 10.1007/s00415-008-0734-9.
- Real, L., Herbert, C., Kotchoubey, B., Wssig, C., Volkmann, J. y Kubler, A. (2014). Psychophysiological correlates of coping and quality of life in patients with ALS. *Clinical Neurophysiology*, (125), pp. 955–961.
- Santhosh, J., Bhatia, M., Sahu, S. y Anand, S. (2004). Quantitative EEG analysis for assessment to dplanT a task in amyotrophic lateral sclerosis patients: a study of executive functions (planning) in ALS patients. *Cognitive Brain Research*, (22), pp. 59-66. Doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.07.009.
- Seer, C., Furkotter, S., Vogts, M., Lange, F., Abdulla, S., Dengler, R.,...Kopp, B. (2015). Executive dysfunctions and event-related brain potentials in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Aging neuroscience*, (7), pp. 1-17. doi: 10.3389/fnagi.2015.00225.

- Sellán, C. (1991). Registro de los potenciales evocados: Aproximación a los componentes P300 y P400. *Rev. de Psicol. Gral. y Aplic.* 44(3), pp. 317-322.
- Sica, R. (2012). Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Brief pathogenic review and a new causal hypothesis. *Biocybernetics and Biomedical Engineering* (4), pp. 17-32.
- Sica, R., De Nicola, A., González, M., Rodríguez, G., Gargiulo, G., Martínez, L. y Bettini, M. (2011). Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: New hypothesis regarding its etiology and pathogenesis suggests that astrocytes might be the primary target hosting a still unknown external agent. *Arq Neuropsiquiatr.* 69(4), pp. 699-706.
- Van, D. H., Bak, T. H. y Abrahams, S. (2015). Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(11), pp. 1208-1215. doi:<http://0-dx.doi.org.almirez.ual.es/10.1136/jnnp-2014-309290>.
- Vinceti, M., Bonvicini, F., Bergomi, M., y Malagoli, C. (2010). Possible involvement of overexposure to environmental selenium in the etiology of amyotrophic lateral sclerosis: a short review. *Ann Ist Super Sanità.* 46 (3), pp. 279-283. Doi: 10.4415/ANN\_10\_03\_09.
- Zaehle, T., Becke, A., Naue, N., Machts, J., Abdulla, S., Petri, S.,...Muller, N. (2013). Working memory in ALS patients: preserved performance but marked changes in underlying neuronal networks. *Plos One* (8), pp. 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0071973.
- Zapata-Zapata, CH., Franco-Dager, E., Solano-Atehortúa, JM. y Ahunca-Velásquez LF. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. (2016). *Iatreia.* 29(2), pp. 194-205. Doi: 10.17533/udea.iatreia.v29n2a08.