



PROGRAMA DE DOCTORADO INTERUNIVERSITARIO DE
NEUROCIENCIAS
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA CLÍNICA Y PSICOBIOLOGÍA

**MODULACIÓN SENSORIAL DEL POTENCIAL EVOCADO
AUDITIVO P50:
PARADIGMAS DE ESTUDIO Y FIABILIDAD DEL FENÓMENO**

Gaëlle Marie Adélia Spielmann Moura Alvares

Directora

Maria Teresa Carrillo de la Peña

Santiago de Compostela, 2012

A Chantal e Pedro, meus amados pais.

Agradecimientos

Esta tesis de doctorado es fruto de un largo camino que, afortunadamente, no se ha realizado en solitario, sino que ha contado con la contribución de numerosas personas que, de una u otra manera, han hecho posible la conclusión de este manuscrito. Que esas personas puedan encontrar en las siguientes líneas la expresión de mi agradecimiento.

Mi esposo Diego, por su compañerismo e incentivo. Gracias por creer en mi capacidad.

Pedro y Chantal, mis padres, por su ejemplo de dedicación, inteligencia, amor, por el conocimiento y por confiar en mí.

Mi hermano Gaétan como ejemplo de perseverancia para alcanzar objetivos.

Mi orientadora Maite por sus horas dedicadas a enseñarme la psicofisiología, a ser una investigadora competente y a mejorar mis conocimientos también en español.

El profesor doctor José Garcia por su amor por la ciencia, su ayuda, optimismo y dedicación a la investigación.

El profesor doctor Santiago Galdo, por toda su dedicación, amabilidad y atención al colaborar con la investigación.

Mis queridas amigas Yolanda Triñanes y Nayara Mota por el cariño y apoyo en esa etapa de mi vida.

Gracias a los estudiantes de la USC que tuvieron la gentileza de participar desinteresadamente en los registros electroencefalográficos.

Por fin, gracias a todos los que me acompañaron durante estos años de duro trabajo, que estuvieron a mi lado incluso en mis malos momentos, y que también compartieron mis alegrías, mis conquistas y todo lo que va unido. A todos aquellos que no solamente confiaron en mi capacidad sino que también me ayudaron a transformar este trabajo en una prueba de amor: mi familia, mis amigos, mis colegas y mi psicoanalista Sônia Raquel Oliveira.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. MECANISMO DE MODULACIÓN DE ENTRADAS SENSORIALES O <i>SENSORY GATING</i>	3
1.1.1. <i>Definición</i>	3
1.1.2. <i>La modulación sensorial puede evaluarse mediante potenciales evocados</i>	6
1.1.2.1. Definición de potenciales evocados	6
1.1.2.2. El fenómeno de modulación sensorial se manifiesta en múltiples estadios y componentes.....	7
1.1.2.3. P50 sensory gating	9
1.1.2.4. Sensory gating en N1	12
1.1.2.5. Sensory gating en P2.....	16
1.1.2.6. Sensory Gating y Mismatch Negativity.....	17
1.1.3. <i>¿Específico de la modalidad auditiva o fenómeno intermodal?</i>	22
1.1.4. <i>Otros mecanismos inhibitorios relacionados</i>	27
1.2. MODULACIÓN SENSORIAL DEL P50: PARADIGMAS DE ESTUDIO	29
1.2.1. <i>Índices de modulación sensorial del P50</i>	31
1.2.2. <i>Cálculo de la amplitud</i>	32
1.2.3. <i>Efecto de la duración de los estímulos</i>	35
1.2.4. <i>Frecuencia de los sonidos</i>	35
1.2.5. <i>Efecto de la intensidad de los estímulos</i>	36
1.2.6. <i>Intervalo entre estímulos (ISI)</i>	37
1.2.7. <i>Intervalo entre pares de estímulos (ITI)</i>	39
1.2.8. <i>Influencia de la atención</i>	39
1.2.9. <i>Influencia del género y de la maduración</i>	45
1.3. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DEL P50	50
1.3.1. <i>Esquizofrenia</i>	50
1.3.1.1. Efecto de los fármacos antipsicóticos.....	63
1.3.1.2. Familiares de pacientes esquizofrénicos.....	66
1.3.2. <i>Alzheimer</i>	68
1.3.3. <i>Trastorno por déficit de atención e hiperactividad</i>	69
1.3.4. <i>Trastorno bipolares</i>	70
1.3.5. <i>Depresión</i>	72
1.3.6. <i>Trastornos de Ansiedad</i>	73
1.3.6.1. Estrés Postraumático	74
1.3.6.2. Trastorno de Pánico.....	77
1.3.6.3. Trastorno Obsesivo-Compulsivo.....	78
1.4. ESTABILIDAD Y VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE LA MODULACIÓN SENSORIAL.....	81
1.4.1. <i>Estabilidad test-retest de la modulación sensorial de P50</i>	81

1.4.2. Variabilidad inter-individual de la modulación sensorial de P50.....	86
1.5. GENERADORES NEURONALES DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE P50	96
2. CONCLUSIONES Y PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	106
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS – ESTUDIO 1	110
4. MÉTODO – ESTUDIO 1.....	115
4.1. SUJETOS	115
4.2. PROCEDIMIENTO	115
4.3. ESTÍMULOS Y TAREAS	116
4.4. REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS.....	117
4.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	119
5. RESULTADOS – ESTUDIO 1.....	121
5.1. MODULACIÓN SENSORIAL Y ATENCIONAL DEL COMPONENTE P50	121
5.2. VALIDEZ Y UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ÍNDICES Q	127
5.3. ESTABILIDAD DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE P50.....	133
5.4. RELACIÓN ENTRE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE LA ETAPA PRE-ATENCIONAL CON LA DE LOS COMPONENTES N1, P2 Y P3.....	138
5.4.1. <i>Correlación entre los índices Qd, Qr y Qx de los potenciales evocados auditivos P50, N1, P2 y P3</i>	148
5.5. ANÁLISIS DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE P50 USANDO EL ANALISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (ACP)	149
6. OBJETIVOS E HIPÓTESIS – ESTUDIO 2	155
7. MÉTODO – ESTUDIO 2.....	157
7.1. SUJETOS	157
7.2. PROCEDIMIENTO	157
7.3. ESTÍMULOS Y TAREAS	158
7.4. REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS.....	160
7.5. ANÁLISIS DE DATOS	160
8. RESULTADOS – ESTUDIO 2.....	162
8.1. MODULACIÓN SENSORIAL DE LOS COMPONENTES P50 Y P3 ANTE LA REPETICIÓN Y EL CAMBIO DE INTENSIDAD DE LOS ESTÍMULOS (CONDICIÓN INT2)	162
8.2. MODULACIÓN SENSORIAL DE LOS COMPONENTES P50 Y P3 ANTE LA REPETICIÓN Y EL CAMBIO DE FRECUENCIA DE LOS ESTÍMULOS (CONDICIÓN FRE2).....	171
8.3. MODULACIÓN SENSORIAL DE P50 Y MMN	178
8.4. ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES EN EL ESTUDIO DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DEL P50	180

9. DISCUSIÓN.....	184
10. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	208
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	212
12. APÉNDICES	239

Índice de Figuras

FIGURA 1 – ESPECTRO DE COMPONENTES DE LOS PES DESDE LA ETAPA PREATENCIONAL HASTA LA ETAPA DEPENDIENTE DE LA ATENCIÓN.	8
FIGURA 2 – REPRESENTACIÓN DE LA MODULACIÓN SENSORIAL PARA ESTÍMULOS IDÉNTICOS EN PERSONAS SANAS, EN TRES COMPONENTES DE LOS POTENCIALES EVOCADOS, P50, N1 Y P2.	9
FIGURA 3 – ILUSTRACIÓN DE LOS DIFERENTES PEA OBTENIDOS DESPUÉS DE UNA ESTIMULACIÓN AUDITIVA SIMPLE: LOS PEA DEL TRONCO CEREBRAL - PEATC (A), LOS DE LATENCIA MEDIA – PEALM (B) Y LOS DE LATENCIA LARGA – PEALL (C).	10
FIGURA 4 – TÁLAMO, CORTEZA AUDITIVA PRIMARIA Y GIRO TEMPORAL SUPERIOR.	10
FIGURA 5 – MMN (DESVIANTES MENOS ESTÁNDAR) EN FZ Y EN CZ PARA ESTÍMULOS DESVIANTES EN DURACIÓN, DESVIANTES CON FRECUENCIAS BAJAS Y DESVIANTES CON FRECUENCIAS ALTAS PARA EL GRUPO CONTROL Y DE PACIENTES.	19
FIGURA 6 – ÍNDICE DEL <i>GATING</i> SOMATOSENSORIAL EVALUADO POR QR DEL COMPONENTE M20 EN EL HEMISFERIO IZQUIERDO Y DERECHO PARA LOS GRUPOS DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS Y CONTROL EN LOS ISIS DE 75 Y 500 MS.	26
FIGURA 7 – MODULACIÓN DE P50 PARA ISIS DE 250, 500, 750 Y 1000 MS.	38
FIGURA 8 – EFECTOS DE LA MANIPULACIÓN DE LA ATENCIÓN EN LA AMPLITUD DE P50 Y EN LA AMPLITUD DE N1.	40
FIGURA 9 – EFECTOS DE LA MANIPULACIÓN DE LA ATENCIÓN EN LA AMPLITUD DE P50 Y DE N1 EN RESPUESTA AL PRIMER Y AL SEGUNDO ESTÍMULO.	42
FIGURA 10 – MEDIA DE LA SUPRESIÓN DE P50 CALCULADA CON QR.	44
FIGURA 11 – DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA SUPRESIÓN DE P50 Y DE N1.	46
FIGURA 12 – VALORES MEDIOS DE P50QD, DE P50QR Y DE SUS RESPECTIVAS BARRAS DE ERROR PARA CADA GRUPO DE EDAD DE LOS 4 ELECTRODOS COMBINADOS (Fz, Pz, Cz, Oz).	48
FIGURA 13 – DIAGRAMAS DE DISPERSIÓN ENTRE LA RAZÓN CALCULADA PARA P50M DEL MEG EN EL HEMISFERIO DERECHO Y LA PUNTUACIÓN TOTAL EN LA SANS (<i>SCALE FOR THE ASSESSMENT OF NEGATIVE SYMPTOMS</i>) EN LA ESQUIZOFRENIA.	58
FIGURA 14 – AMPLITUDES DE LA RESPUESTA EVOCADA P50 PARA S1 Y S2 EN PERSONAS SANAS, ESQUIZOFRÉNICOS (PARANOIDES Y NO PARANOIDES, INCLUIDOS) Y SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA.	61
FIGURA 15 – REPRESENTACIÓN DE LA MODULACIÓN SENSORIAL PARA ESTÍMULOS IDÉNTICOS EVIDENCIANDO MECANISMOS DE <i>GATING OUT</i> EN PERSONAS SANAS (A) Y EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS (B).	64
FIGURA 16 – MEDIA DE LA SUPRESIÓN DEL P50 PARA LOS GRUPOS CONTROL Y DE FAMILIARES DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS, CON PRIMER Y SEGUNDO GRADO DE PARENTESCO.	66
FIGURA 17 – DOT-PLOT DE LA RAZÓN DE P50 (%) EN PACIENTES CON ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (N= 12), EN PERSONAS SANAS EN EL GRUPO CONTROL (N= 24) Y EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA (N= 12).	76

FIGURA 18 – QR DE P50 (%) EN PERSONAS CON TRASTORNO DE PÁNICO (N= 28) CON (♦) Y SIN (◊) TRATAMIENTO, PERSONAS SANAS (N= 28) Y PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA (N= 28).....	77
FIGURA 19 – CAMBIOS EN EL QR X 100 EN LA ETAPA TEST Y RETEST (9 PERSONAS SANAS Y 6 PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS). FUENTE: KATHMANN Y ENGEL (1990), MODIFICADO.	83
FIGURA 20 – DISTRIBUCIÓN DEL QR X 100 DE LAS 22 PERSONAS SANAS Y DE LOS 18 PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS.	86
FIGURA 21 – QR DE P50 (%) EN PERSONAS CON TRASTORNO DE PÁNICO (N= 28) CON (♦) Y SIN (◊) TRATAMIENTO, PERSONAS SANAS (N= 28) Y PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA (N= 28).....	88
FIGURA 22 – GRÁFICO DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE P50 CALCULADA UTILIZANDO LA RAZÓN (QR) PARA CADA SUJETO.	89
FIGURA 23 – PORCENTAJE INDIVIDUAL DE LA SUPRESIÓN DE P50 ($[1 - S2/S1] \times 100$) EN EL GRUPO DE PERSONAS CON MUTISMO SELECTIVO Y EN EL GRUPO CONTROL.	90
FIGURA 24 – HISTOGRAMA (PUNTOS) DE P50QR DEL GRUPO CONTROL MEDIDO EN LOS DIFERENTES LUGARES (COMUNIDADES) DE REGISTRO.	91
FIGURA 25 – DISTRIBUCIÓN DEL P50QR X 100 PARA EL GRUPO CONTROL (N= 54) Y EL GRUPO DE BIPOLARES I (N= 22) A PARTIR DE LOS REGISTROS HECHOS EN CZ.	91
FIGURA 26 – VALORES DE P50QR X 100 PARA PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS Y PARA LOS GRUPOS CONTROLES DE 84 INVESTIGACIONES.	93
FIGURA 27 – RAZONES (QR) DE P50 X 100 DE HOMBRES Y MUJERES REPRESENTADAS INDIVIDUALMENTE EN ORDEN ASCENDENTE.	94
FIGURA 28 – EFECTO DE LA SUPRESIÓN DE P50: PROMEDIO DE TODA LA MUESTRA (A); PROMEDIO DE 2 SUJETOS CON ALTA INHIBICIÓN DEL S2 (B); Y CON BAJA INHIBICIÓN DEL S2 (C).....	95
FIGURA 29 – EFECTO DE LA SUPRESIÓN DE N1: PROMEDIO DE TODA LA MUESTRA (A); PROMEDIO DE SUJETOS CON ALTA INHIBICIÓN DEL S2 (B) Y CON BAJA INHIBICIÓN DEL S2 (C).....	95
FIGURA 30 – ÁREAS DE MAYOR ACTIVACIÓN PARA EL GDW CALCULADAS CON LORETA.....	97
FIGURA 31 – MAPA DE LAS ÁREAS DE BRODMANN.	98
FIGURA 32 – REPRESENTACIÓN DE LOS PARADIGMAS EMPLEADOS.	100
FIGURA 33 – AUMENTO DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA (N=12) EN RELACIÓN CON LOS SUJETOS SANOS (N=12) DURANTE LA MODULACIÓN SENSORIAL.....	101
FIGURA 34 – UBICACIÓN DEL TÁLAMO CON RESPECTO A LA UBICACIÓN DEL LÓBULO FRONTAL, DEL HIPOCAMPO, DE LA AMÍGDALA Y DEL HIPOTÁLAMO EN EL CEREBRO HUMANO.	102
FIGURA 35 – UBICACIÓN DE LA INSULA EN EL CEREBRO HUMANO.	103
FIGURA 36 – UBICACIÓN DE LA CORTEZA SOMATORENSORIAL EN EL CEREBRO HUMANO.	103
FIGURA 37 – P50 (FILTRADO 10-50 Hz) EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.	122
FIGURA 38 - P50 (FILTRADO 10-50 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN FRECUENCIA EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA Y DIRIGIDA.....	125
FIGURA 39 - P50 (FILTRADO 10-50 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN INTENSIDAD EN CONDICIONES DE ATENCIÓN PASIVA Y DIRIGIDA.....	126

FIGURA 40 – P50 (FILTRADO 10-50 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN TEST (IZQUIERDA) Y RETEST (DERECHA) EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.	134
FIGURA 41 – N1, P2 Y P3 (FILTRADO 0.1-30 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.	140
FIGURA 42 – N1, P2 Y P3 (FILTRADO 0.1-30 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN FRECUENCIA EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA.	142
FIGURA 43 – N1, P2 Y P3 (FILTRADO 0.1-30 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN INTENSIDAD EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA.	144
FIGURA 44 – P50 (FILTRADO 10-50 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN INTENSIDAD.	164
FIGURA 45 – GRÁFICO DE LA VARIANZA DE LOS ÍNDICES Q (QR: VERDE; QD: AZUL; QX: NARANJA) DE P50 EN LA CONDICIÓN INT2 PARA CADA SUJETO Y PAR DE ESTÍMULOS.	167
FIGURA 46 – N1, P2 Y P3 (FILTRADO 0.1-30 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN INTENSIDAD.	170
FIGURA 47 – P50 (FILTRADO 10-50 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN FRECUENCIA.	172
FIGURA 48 – GRÁFICO DE LA VARIANZA DE LOS ÍNDICES Q (QR: VERDE; QD: AZUL; QX: NARANJA) DE P50 EN LA CONDICIÓN FRE2 PARA CADA SUJETO Y PAR DE ESTÍMULOS.	174
FIGURA 49 – N1, P2 Y P3 (FILTRADO 0.10-30 Hz) EN PARES DE ESTÍMULOS IDÉNTICOS Y DISTINTOS EN FRECUENCIA.	176
FIGURA 50 – EVOLUCIÓN DE LAS PUBLICACIONES SOBRE MODULACIÓN SENSORIAL DE P50 Y ESQUIZOFRENIA DESDE 1982 HASTA 2010. BÚSQUEDA REALIZADA EN PUBMED USANDO COMO PALABRAS CLAVE: “P50” AND (“SENSORY GATING” OR “INHIBITION”) AND “SCHIZOPHRENIA”. LIMITE: HUMANOS.	185
FIGURA 51 - ESQUEMA DE LA DISTRIBUCIÓN HORIZONTAL Y VERTICAL DE LOS DATOS EN EL SPSS PARA EL ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES.	243
FIGURA 52 - DISPOSICIÓN VERTICAL DE LOS DATOS PARA EL ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES EN EL SPSS.	243
FIGURA 53 – PROYECCIÓN ILUSTRATIVA DE LOS VALORES PARA CADA SUJETO, ESTÍMULO Y ELECTRODO EN UN ESPACIO BIDIMENSIONAL (DOS PUNTOS DE LATENCIA).	245
FIGURA 54 – ROTACIÓN ILUSTRATIVA DE LOS EJES DE CADA ESPACIO DE TIEMPO PARA EL ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES.	245
FIGURA 55 – PROYECCIÓN DE A' Y DE B' EN LAS COORDENADAS ORIGINALES (SIN ROTACIÓN).	246
FIGURA 56 – GRÁFICO ILUSTRATIVO DE LA PROYECCIÓN DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL. FACTOR 1= A' Y FACTOR 2= B'. EL NÚMERO DE PUNTOS EN “X” EQUIVALE AL NÚMERO DE EJES SIN ROTACIÓN.	247
FIGURA 57 – GRÁFICO DE LA PROYECCIÓN DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL (DE LA VENTANA DEFINIDA PARA P50).	248

FIGURA 58 – LATENCIA DEL ERP CALCULADO UTILIZANDO ACP. FACTOR 1= P50A Y FACTOR 2= P50B (ILUSTRACIÓN DE P50).	249
FIGURA 59 – ILUSTRACIÓN DE LA PROYECCIÓN DE LAS AMPLITUDES EN LOS AUTOVECTORES.	249
FIGURA 60 – GRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QD (EJE Y) Y QX (EJE X) CALCULADOS PARA P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS).	252
FIGURA 61 – GRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QX (EJE Y) Y QR (EJE X) CALCULADOS PARA P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS).	252
FIGURA 62 – GRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QD (EJE Y) Y QR (EJE X) CALCULADOS PARA P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS).	253
FIGURA 63 – GRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QD (EJE Y) Y QX (EJE X) CALCULADOS PARA VALORES HIPOTÉTICOS DEL PRIMER Y DEL SEGUNDO ESTÍMULO.	254
FIGURA 64 – GRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QX (EJE Y) Y QR (EJE X) CALCULADOS PARA VALORES HIPOTÉTICOS DEL PRIMER Y DEL SEGUNDO ESTÍMULO PARA VALORES DE $S1 > 0$ Y $S1 < 0$	254
FIGURA 65 – GRÁFICO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QD (EJE Y) Y QR (EJE X) CALCULADOS PARA VALORES HIPOTÉTICOS DEL PRIMER Y DEL SEGUNDO ESTÍMULO PARA VALORES DE $S1 > 0$ Y $S1 < 0$	255
FIGURA 66 – GRÁFICO DE DISPERSIÓN DE LAS AMPLITUDES DE P50 EN LA CONDICIÓN PAS PARA CADA SUJETO.	256
FIGURA 67 – GRÁFICO DE LA VARIANZA DE LOS ÍNDICES Q (QR: AZUL; QD: ROJO; QX: VERDE) DE P50 EN LA CONDICIÓN PAS PARA CADA SUJETO Y PAR DE ESTÍMULOS ($S1S2$: PARES IDÉNTICOS; $S1S3$: PARES DIFERENTES EN FRECUENCIA; $S1S4$: PARES DIFERENTES EN INTENSIDAD).	257
FIGURA 68 – GRÁFICO DE LA PROYECCIÓN DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL DE P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS).	266
FIGURA 69 – GRÁFICO DE LA PROYECCIÓN DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL DE P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LOS CAMBIOS DE FRECUENCIA DEL SEGUNDO ESTÍMULO (FRE).	266
FIGURA 70 – GRÁFICO DE LA PROYECCIÓN DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL DE P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LOS CAMBIOS DE INTENSIDAD DEL SEGUNDO ESTÍMULO (INT).	267
FIGURA 71 – GRÁFICO DE LA PROYECCIÓN DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL DE P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA INTENSIDAD DEL SEGUNDO ESTÍMULO AUDITIVO (INT2).	280
FIGURA 72 – GRÁFICO DE LA PROYECCIÓN DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL DE P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA FRECUENCIA DEL SEGUNDO ESTÍMULO AUDITIVO (FRE2).	280
FIGURA 73 – GRÁFICOS DE DISPERSIÓN DE LA AMPLITUD (μV) DE LOS PRIMEROS ESTÍMULOS EN TEST (EJE X) Y RETEST (EJE Y) EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.	283

Índice de Tablas

TABLA 1 – <i>SENSORY GATING</i> CALCULADO POR QR Y QD (MEDIAS $\pm$ DESV. TÍPICAS) PARA GRUPO CONTROL Y PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS EN P50 Y N1.	15
TABLA 2 – AMPLITUD (MV) Y LATENCIA (MS) DEL PICO DE LA MMN EN FZ PARA CAMBIOS EN LA FRECUENCIA Y EN LA DURACIÓN DEL ESTÍMULO DISCREPANTE PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y PARA EL GRUPO CONTROL. (LAS DESVIACIONES TÍPICAS SE PRESENTAN ENTRE PARÉNTESIS).....	20
TABLA 3 – QR DE P50 OBTENIDO CON ESTIMULACIÓN AUDITIVA Y SOMATOSENSORIAL	23
TABLA 4 – ÍNDICES DE P50 EN RESPUESTA A LA ESTIMULACIÓN SOMATOSENSORIAL.....	25
TABLA 5 – ÍNDICES DE P50 EN RESPUESTA A UNA ESTIMULACIÓN AUDITIVA.	25
TABLA 6 – VALORES (MEDIAS $\pm$ DESV. TÍPICAS) DE LAS AMPLITUDES PARA EL PRIMER (S1) Y DE LAS RAZONES (EN PORCENTAJE) PARA CADA GRUPO DE EDAD.....	47
TABLA 7 – VALORES (MEDIAS $\pm$ DESV. TÍPICAS) DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE P50 CALCULADA UTILIZANDO LA DIFERENCIA (QD) Y LA RAZÓN EN PORCENTAJE (QR%) EN CZ PARA CADA GRUPO DE EDAD.	48
TABLA 8 – VALORES (MEDIAS $\pm$ DESV. TÍPICAS) DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE P50 CALCULADA UTILIZANDO LA RAZÓN (QR) Y AMPLITUDES DE P50 AL PRIMER (S1) Y SEGUNDO (S2) ESTÍMULO PARA LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS (ADULTOS, NIÑOS SIN SPD, NIÑOS CON SPD).....	49
TABLA 9 – VALORES (MEDIAS $\pm$ DESV. TÍPICAS) DE LAS AMPLITUDES ^A Y DE LOS QD PARA LOS GRUPOS DE PERSONAS SANAS Y PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS.....	52
TABLA 10 – VALORES DE LAS AMPLITUDES DEL PRIMER (S1) Y DEL SEGUNDO (S2) ESTÍMULO EN MICROVOLTÍOS Y SUS DESVIACIONES TÍPICAS, VALORES DE LA MODULACIÓN SENSORIAL CALCULADA UTILIZANDO [AS1-AS2]/AS1, PRUEBAS T CALCULADOS PARA P50 EN CZ Y UTILIZANDO EL ANÁLISIS DE LOS COMPONENTES PRINCIPALES (ACP).	54
TABLA 11 – COMPARACIÓN DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS Y DE PERSONAS SANAS (MEDIAS $\pm$ DESV. TÍPICAS).	55
TABLA 12 – VALORES (MEDIAS $\pm$ DESV. TÍPICAS) DE LAS AMPLITUDES Y DE LOS QD PARA LOS GRUPOS DE PERSONAS SANAS Y PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS SEPARADOS POR BANDA DE FRECUENCIA.....	60
TABLA 13 – MEDIAS Y DESVIACIONES TÍPICAS DE LAS AMPLITUDES DE P50, N1 Y P2 EN RESPUESTA AL S1 Y AL S2 Y RAZONES DE LOS DOS GRUPOS.	64
TABLA 14 – VALORES DE LA MODULACIÓN SENSORIAL (MEDIAS $\pm$ DESV. TÍPICAS) EN LOS GRUPOS DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS, FAMILIARES Y GRUPO CONTROL.....	67
TABLA 15 – VALORES (MEDIA $\pm$ DESV. TÍPICA) DE LA RAZÓN DE P50 (P50 QR %), DE LA AMPLITUD DEL PRIMER ESTÍMULO (S1) Y DEL SEGUNDO ESTÍMULO (S2) EN MICROVOLTIOS PARA PERSONAS SANAS (N= 28), PERSONAS CON TRASTORNO DE PÁNICO (N= 28) Y PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA (N= 28).....	78

TABLA 16 – VALORES DE LAS MEDIAS Y DE LAS DESVIACIONES TÍPICAS DE LAS MODULACIONES SENSORIALES DE P50 Y DE N1 CALCULADAS UTILIZANDO LA RAZÓN (QR) EN LAS TRES FASES DEL EXPERIMENTO, TANTO PARA EL GRUPO DE PERSONAS SANAS COMO PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC).....	79
TABLA 17 – VALORES (MEDIAS $\pm$ DESV. TÍPICAS) DE LAS AMPLITUDES PARA EL PRIMER ESTÍMULO (S1), EL SEGUNDO (S2) Y PARA LAS RAZONES QR (EN PORCENTAJE) EN AMBOS GRUPOS, CON LAS CORRESPONDIENTES PRUEBAS T.	82
TABLA 18 – ECUACIONES PARA Q Y SUS ÍNDICES DE FIABILIDAD	84
TABLA 19 – LATENCIA (MS) Y AMPLITUD (μ V) MEDIA DEL COMPONENTE P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA, EN LOS 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: ESTÍMULOS DIFERENTES EN FRECUENCIA; S1S4: ESTÍMULOS DIFERENTES EN INTENSIDAD (DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS).	123
TABLA 20 – LATENCIA (MS) Y AMPLITUD (μ V) MEDIA DEL COMPONENTE P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA FRECUENCIA DEL SEGUNDO ESTÍMULO (FRE) (S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: ESTÍMULOS DIFERENTES EN FRECUENCIA. DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS).....	124
TABLA 21 – LATENCIA (MS) Y AMPLITUD (μ V) MEDIA DEL COMPONENTE P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA INTENSIDAD DEL SEGUNDO ESTÍMULO (INT) (S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S4: ESTÍMULOS DIFERENTES EN INTENSIDAD. DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS).....	124
TABLA 22 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS A PARTIR DE LA AMPLITUD DE P50 PARA LA CONDICIÓN PASIVA (PAS), PARA LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA FRECUENCIA DEL SEGUNDO ESTÍMULO (FRE) Y PARA LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA INTENSIDAD DEL SEGUNDO ESTÍMULO (INT) (LAS DESVIACIONES TÍPICAS SE PRESENTAN ENTRE PARÉNTESIS).....	128
TABLA 23 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE Q CALCULADOS PARA P50 EN PAS PARA PARES CON DIFERENTES INTENSIDADES (S1S4).....	129
TABLA 24 – CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES P50QR, P50QD Y P50QX EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA PARA CADA UNO DE LOS PARES DE ESTÍMULOS.....	130
TABLA 25 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE Q CALCULADOS PARA P50 EN LA CONDICIÓN PASIVA PARA PARES IDÉNTICOS (S1S2).	131
TABLA 26 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE Q CALCULADOS PARA P50 EN LA CONDICIÓN PASIVA PARA PARES CON DIFERENTES FRECUENCIAS (S1S3).....	132
TABLA 27 – LATENCIA (MS) Y AMPLITUD (μ V) MEDIA DEL COMPONENTE P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA EN TEST Y EN RETEST, CON 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: ESTÍMULOS DIFERENTES EN FRECUENCIA; S1S4: ESTÍMULOS DIFERENTES EN INTENSIDAD. DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS.	135

TABLA 28 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS A PARTIR DE LA AMPLITUD DE P50 EN TEST Y RETEST PARA LA CONDICIÓN PASIVA. LAS DESVIACIONES TÍPICAS SE PRESENTAN ENTRE PARÉNTESIS.....	135
TABLA 29 – CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES DE MODULACIÓN SENSORIAL DE P50 ENTRE LAS FASES TEST Y RETEST PARA PARES IDÉNTICOS (S1S2), DIFERENTES EN FRECUENCIA (S1S3) Y DIFERENTES EN INTENSIDAD (S1S4) EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS).	137
TABLA 30 – MODULACIONES SENSORIALES DE LOS ÍNDICES Q EN TEST Y EN RETEST PARA CADA INDIVIDUO Y TIPO DE PAR EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.	137
TABLA 31 – CORRELACIONES TEST-RETEST PARA LA AMPLITUD DE P50 ANTE LOS DOS ESTÍMULOS DEL PAR EN LA CONDICIÓN PASIVA.	138
TABLA 32 – LATENCIA (MS) Y AMPLITUD (μ V) MEDIA DE LOS COMPONENTES N1, P2 Y P3 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS), CON 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: ESTÍMULOS DIFERENTES EN FRECUENCIA; S1S4: ESTÍMULOS DIFERENTES EN INTENSIDAD. DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS.....	139
TABLA 33 – LATENCIA (MS) Y AMPLITUD (μ V) MEDIA DE LOS COMPONENTES N1, P2 Y P3 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA FRECUENCIA DEL SEGUNDO ESTÍMULO (FRE), CON 2 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: ESTÍMULOS DIFERENTES EN FRECUENCIA. DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS.	141
TABLA 34 – LATENCIA (MS) Y AMPLITUD (μ V) MEDIA DE LOS COMPONENTES N1, P2 Y P3 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA INTENSIDAD DEL SEGUNDO ESTÍMULO (INT), CON 2 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S4: ESTÍMULOS DIFERENTES EN INTENSIDAD. DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS.....	143
TABLA 35 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS PARA N1, P2 Y P3 EN LA CONDICIÓN PASIVA. LAS DESVIACIONES TÍPICAS SE PRESENTAN ENTRE PARÉNTESIS.	147
TABLA 36 – CORRELACIONES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50 CON LOS ÍNDICES CALCULADOS PARA LOS OTROS COMPONENTES EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (SÓLO SE PRESENTAN LAS R QUE ALCANZARON EL NIVEL DE SIGNIFICACIÓN).	149
TABLA 37 – LATENCIA (MS) Y PUNTUACIONES DE FACTOR DE P50A (FACTOR MÁS TEMPRANO) Y P50B (FACTOR MÁS TARDÍO) EN LAS CONDICIONES PAS, FRE Y INT CALCULADAS UTILIZANDO ACP, CON 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: ESTÍMULOS DIFERENTES EN FRECUENCIA; S1S4: ESTÍMULOS DIFERENTES EN INTENSIDAD (DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS).....	150
TABLA 38 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS A PARTIR DE LA AMPLITUD DE P50 CALCULADA UTILIZANDO ACP PARA LA CONDICIÓN PASIVA, PARA LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA FRECUENCIA DEL SEGUNDO ESTÍMULO (FRE) Y PARA LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LA INTENSIDAD DEL SEGUNDO ESTÍMULO (INT). P50A ES EL FACTOR MÁS TEMPRANO Y P50B ES EL FACTOR MÁS TARDÍO. LAS DESVIACIONES TÍPICAS SE PRESENTAN ENTRE PARÉNTESIS.	151

TABLA 39 – CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QD Y QX CALCULADOS PARA P50A Y P50B EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA PARA CADA UNO DE LOS PARES DE ESTÍMULOS.	153
TABLA 40 – CORRELACIÓN ENTRE LOS Q DE P50A Y P50B EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.	153
TABLA 41 – PUNTUACIONES DE FACTOR DE LOS COMPONENTES P50A Y P50B, EN LA FASE RETEST, EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA, CON 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: ESTÍMULOS DIFERENTES EN FRECUENCIA; S1S4: ESTÍMULOS DIFERENTES EN INTENSIDAD. DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS.	154
TABLA 42 – CORRELACIONES ENTRE LOS ÍNDICES Q EN TEST Y RETEST.	154
TABLA 43 – DENOMINACIONES Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTÍMULOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO 2.	159
TABLA 44 – LATENCIA (MS) Y AMPLITUD (MV) MEDIA DE LOS COMPONENTES P50 Y P3 EN LA CONDICIÓN QUE INCLUÍA CAMBIOS EN INTENSIDAD (INT2), CON 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: INTENSIDAD CRECIENTE (S1: 80dB Y S3: 90dB); S1S4: INTENSIDAD DECRECIENTE (S1: 90dB Y S4: 80dB). LAS DESVIACIONES TÍPICAS ESTÁN ENTRE PARÉNTESIS.	162
TABLA 45 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50 EN LA CONDICIÓN INT2 PARA PARES IDÉNTICOS (S1S2).	166
TABLA 46 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS A PARTIR DE LA AMPLITUD DE P3 PARA LA CONDICIÓN INT2 (CAMBIOS EN INTENSIDAD), CON 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: INTENSIDAD CRECIENTE (S1: 80dB Y S3: 90dB); S1S4: INTENSIDAD DECRECIENTE (S1: 90dB Y S4: 80dB). LAS DESVIACIONES TÍPICAS ESTÁN ENTRE PARÉNTESIS.	168
TABLA 47 – LATENCIA (MS) Y AMPLITUD (MV) MEDIA DE LOS COMPONENTES P50 Y P3 EN LA CONDICIÓN FRE2 (CAMBIOS EN FRECUENCIA), CON 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S5: FRECUENCIA CRECIENTE (S1: 1000Hz Y S5: 2000Hz); S1S6: FRECUENCIA DECRECIENTE (S1: 200Hz Y S6: 1000Hz). LAS DESVIACIONES TÍPICAS ESTÁN ENTRE PARÉNTESIS.	171
TABLA 48 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50 EN LA CONDICIÓN FRE2 PARA PARES CON FRECUENCIAS CRECIENTES (S1S5).	173
TABLA 49 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS A PARTIR DE LA AMPLITUD DE P3 PARA LA CONDICIÓN FRE2 (CAMBIOS EN FRECUENCIA), CON 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S5: FRECUENCIA CRECIENTE (S1: 1000Hz Y S5: 2000Hz); S1S6: FRECUENCIA DECRECIENTE (S1: 2000Hz Y S6: 1000Hz). LAS DESVIACIONES TÍPICAS ESTÁN ENTRE PARÉNTESIS.	177
TABLA 50 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS A PARTIR DE LA AMPLITUD DE P50 PARA LAS CONDICIONES INT2 Y FRE2. LAS DESVIACIONES TÍPICAS ESTÁN ENTRE PARÉNTESIS.	179

TABLA 51 – COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE LA AMPLITUD DE MMN EN FZ Y LOS COEFICIENTES Q OBTENIDOS PARA PARES DE ESTÍMULOS DIFERENTES EN INTENSIDAD Y FRECUENCIA	179
TABLA 52 – LATENCIA (MS) Y PUNTUACIONES DE FACTOR DE P50A (FACTOR MÁS TEMPRANO) Y P50B (FACTOR MÁS TARDÍO) EN LAS CONDICIONES INT2 Y FRE2 CALCULADAS UTILIZANDO ACP, CON 3 PARES DE ESTÍMULOS EN CADA CONDICIÓN (INT2: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: ESTÍMULOS CON INTENSIDADES ASCENDENTES; S1S4: ESTÍMULOS CON INTENSIDADES DESCENDENTES. FRE2: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S5: ESTÍMULOS CON FRECUENCIAS ASCENDENTES; S1S6: ESTÍMULOS CON FRECUENCIAS DESCENDENTES. LAS DESVIACIONES TÍPICAS ESTÁN ENTRE PARÉNTESIS).....	181
TABLA 53 – CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QD Y QX CALCULADOS PARA P50A Y P50B EN LAS CONDICIONES INT2 Y FRE2 PARA CADA UNO DE LOS PARES DE ESTÍMULOS UTILIZANDO ACP.	182
TABLA 54 – VALORES PARA LOS PUNTOS DE LATENCIA A (34 MS) Y B (36 MS) EN EL ESPACIO ORIGINAL.	244
TABLA 55 – MATRIZ DE CONFIGURACIÓN REESCALADA.....	247
TABLA 56 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE Q CALCULADOS PARA P50 EN PAS PARA PARES CON DIFERENTES INTENSIDADES (S1S4) EN TEST Y EN RETEST.	258
TABLA 57 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE Q CALCULADOS PARA P50 EN PAS PARA PARES IDÉNTICOS (S1S2) EN TEST Y EN RETEST.	259
TABLA 58 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS PARA N1, P2 Y P3 EN LA CONDICIÓN FRE (LAS DESVIACIONES TÍPICAS SE PRESENTAN ENTRE PARÉNTESIS).	262
TABLA 59 – VALORES DE QR, QD Y QX CALCULADOS PARA N1 A PARTIR DE LA AMPLITUD DE S1 Y S2 DE CADA SUJETO EN LA CONDICIÓN FRE.	263
TABLA 60 – VALORES DE QR, QD Y QX CALCULADOS PARA N1 A PARTIR DE LA AMPLITUD DE S1 Y S3 DE CADA SUJETO EN LA CONDICIÓN FRE.	264
TABLA 61 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS PARA N1, P2 Y P3 EN LA CONDICIÓN INT (LAS DESVIACIONES TÍPICAS SE PRESENTAN ENTRE PARÉNTESIS).	265
TABLA 62 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50A EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA (INT) PARA PARES CON DIFERENTES INTENSIDADES (S1S4).	268
TABLA 63 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50B EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA PARA PARES IDÉNTICOS (S1S2).	269
TABLA 64 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50B EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA PARA PARES CON DIFERENTES FRECUENCIAS (S1S3).	270

TABLA 65 – LATENCIA (MS) Y PUNTUACIONES DE FACTOR, EN LA FASE TEST DE LOS COMPONENTES P50 EN LA CONDICIÓN PASIVA CALCULADA UTILIZANDO ACP, CON 3 PARES DE ESTÍMULOS: S1S2: ESTÍMULOS IDÉNTICOS; S1S3: ESTÍMULOS DIFERENTES EN FRECUENCIA; S1S4: ESTÍMULOS DIFERENTES EN INTENSIDAD (DESVIACIONES TÍPICAS ENTRE PARÉNTESIS).	272
TABLA 66 – VALORES DE QR, QD Y QX CALCULADOS PARA P50A A PARTIR DE LA AMPLITUD DE S1 Y S3 DE CADA SUJETO EN LA CONDICIÓN PAS EN LA ETAPA RETEST.....	273
TABLA 67 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A CAMBIOS DE INTENSIDAD (INT2) PARA PARES CON INTENSIDADES CRECIENTES (S1S3).	276
TABLA 68 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A CAMBIOS DE FRECUENCIA (FRE2) PARA PARES IDENTICOS (S1S2).	277
TABLA 69 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A CAMBIOS DE FRECUENCIA (FRE2) PARA PARES CON FRECUENCIAS CRECIENTES (S1S5).	278
TABLA 70 – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A CAMBIOS DE FRECUENCIA (FRE2) PARA PARES CON FRECUENCIAS DECRECIENTES (S1S6).	279
TABLA 71 – RAZONES (QR), DIFERENCIAS (QD) Y DIFERENCIAS RELATIVAS (QX) OBTENIDAS A PARTIR DE LA AMPLITUD DE P50 CALCULADA UTILIZANDO ACP PARA CADA UNO DE LOS PARES DE ESTÍMULOS EN LAS CONDICIONES INT2 Y FRE2. P50A ES EL FACTOR MÁS TEMPRANO Y P50B ES EL FACTOR MÁS TARDÍO (LAS DESVIACIONES TÍPICAS SE PRESENTAN ENTRE PARÉNTESIS).....	282
TABLA 72 – CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QD Y QX CALCULADOS PARA P50 EN LAS CONDICIONES INT2 Y FRE2 PARA CADA UNO DE LOS PARES DE ESTÍMULOS.	282

Índice de Apéndices

APÉNDICE A	– HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	239
APÉNDICE B	– INVENTARIO DE DOMINANCIA MANUAL DE EDIMBURGO.	240
APÉNDICE C	– ESCALA PARA DETERMINACIÓN DEL UMBRAL AUDITIVO	241
APÉNDICE D	– INVESTIGACIÓN 1 - INSTRUCCIONES SUJETOS	242
APÉNDICE E	– PROCEDIMIENTO PARA EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (ACP) DE LOS POTENCIALES EVOCADOS.	243
APÉNDICE F	– AMPLITUDES Y LOS GRÁFICOS DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QR, QD Y QX EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.	251
APÉNDICE G	– GRÁFICO DE DISPERSIÓN DE LAS AMPLITUDES INDIVIDUALES DE P50 PARA CADA SUJETO EN PAS.	256
APÉNDICE H	– GRÁFICO DE LA VARIANZA DE LOS ÍNDICES Q EN PAS.....	257
APÉNDICE I	– AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS) PARA PARES IDÉNTICOS (S1S2) Y CON DIFERENTES INTENSIDADES (S1S4) EN TEST Y RETEST.	258
APÉNDICE J	– GRÁFICOS DE DISPERSIÓN DE QD Y QX EN LAS FASES TEST Y RETEST PARA LOS PARES CON DIFERENTES INTENSIDADES (S1S4) EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.	260
APÉNDICE K	– AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS) PARA PARES CON DIFERENTES INTENSIDADES (S1S4).	261
APÉNDICE L	– VALORES DE LOS ÍNDICES Q PARA N1, P2 Y P3 EN LAS CONDICIONES DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LOS CAMBIOS Y LOS SEGUNDOS ESTÍMULOS – FRE E INT.	262
APÉNDICE M	– GRÁFICOS DE LAS PROYECCIONES DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL DE P50 EN LAS CONDICIONES DE ATENCIÓN PASIVA Y DIRIGIDA.	266
APÉNDICE N	– AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50 UTILIZANDO EL ANÁLISIS DE LOS COMPONENTES PRINCIPALES (ACP).	268
APÉNDICE O	– CORRELACIONES ENTRE LOS ÍNDICES QR-QD Y QR-QX CALCULADOS CON ACP PARA P50A Y P50B EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA PARA CADA UNO DE LOS PARES DE ESTÍMULOS.....	271
APÉNDICE P	– AMPLITUDES E ÍNDICES Q CALCULADOS PARA EL ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD TEST-RETEST UTILIZANDO EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (ACP).	272
APÉNDICE Q	– INSTRUCCIONES INT2 Y FRE2	274
APÉNDICE R	– INSTRUCCIONES MMN	275

APÉNDICE S	– AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN INT2.	276
APÉNDICE T	– AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN FRE2.....	277
APÉNDICE U	– GRÁFICOS DE LAS PROYECCIONES DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL DE P50 EN LAS CONDICIONES INT2 Y FRE2.	280
APÉNDICE V	– VALORES DE QR, QD Y QX CALCULADOS PARA P50A Y P50B DERIVADOS DEL ACP EN INT2 Y FRE2 Y CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QD Y QX A PARTIR DE LAS AMPLITUDES DIRECTAS DE P50.....	281
APÉNDICE W	– GRÁFICOS DE DISPERSIÓN DE LA AMPLITUD (μV) DE LOS 1 ^{os} ESTÍMULOS EN LAS FASES TEST Y RETEST EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.....	283

Lista de Abreviaturas

ACP	– Análisis de componentes principales
A(S1)	– Amplitud registrada ante el primer estímulo
A(S2)	– Amplitud registrada ante el segundo estímulo
DLPFC	– Corteza prefrontal dorsolateral
DMT	– Test de memoria a largo plazo
DSM	– Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (en inglés <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EEG	– Electroencefalograma
EMG	– Electromiografía
EOG	– Electrooculograma
FRE	– Condición de atención dirigida a detectar cambios en frecuencia en el estudio 1
FRE2	– Condición de atención dirigida a detectar cambios en frecuencia en el estudio 2
GO	– <i>Gating out</i> , respuesta disminuida ante información repetida
GI	– <i>Gating in</i> , respuesta aumentada ante información relevante
GTS	– Giro temporal superior

ICC	– Coeficiente de correlación intra-clase
IMT	– Test de memoria inmediata
INT	– Condición de atención dirigida a detectar cambios en intensidad en el estudio 1
INT2	– Condición de atención dirigida a detectar cambios en intensidad en el estudio 2
IRMf	– Imagen por resonancia magnética funcional
ISI	– Intervalo entre estímulos
ITI	– Intervalo entre pares de estímulos
MEG	– Magnetoencefalografía
MMN	– Mismatch negativity o potencial de disparidad
N1Qd	– Modulación sensorial de N1 calculada utilizando el índice Qd
N1Qr	– Modulación sensorial de N1 calculada utilizando el índice Qr
N1Qx	– Modulación sensorial de N1 calculada utilizando el índice Qx
NTRD	– Depresión no resistente al tratamiento
P2Qr	– Modulación sensorial de P2 calculada utilizando el índice Qr
P50A	– Factor más temprano obtenido utilizando ACP en la ventana de latencia correspondiente al potencial evocado auditivo P50.
P50B	– Factor más tardío obtenido utilizando ACP en la ventana de latencia correspondiente al potencial evocado auditivo P50.

P50Qd	– Modulación sensorial de P50 calculada utilizando el índice Qd
P50Qr	– Modulación sensorial de P50 calculada utilizando el índice Qr
P50Qx	– Modulación sensorial de P50 calculada utilizando el índice Qx
PAS	– Condición de atención pasiva
PEs	– Potenciales evocados
PEAs	– Potenciales evocados auditivos
PEALL	– Potenciales evocados auditivos de latencia larga
PEALM	– Potenciales evocados auditivos de latencia media
PEATC	– Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral
PESs	– Potenciales evocados somatosensoriales
PLB	– Amplitud medida del pico a la línea de base
PP	– Amplitud medida de pico a pico
PPI	– Pre-pulso inhibitorio
Qd	– Índice utilizado para el cálculo de la modulación sensorial que consiste en la diferencia entre la amplitud obtenida ante el primer y el segundo estímulo.
Qr	– Índice utilizado para el cálculo de la modulación sensorial que consiste en la razón de la amplitud del PE ante el segundo y el primer estímulo.

Qx	– Índice utilizado para el cálculo de la modulación sensorial que trata de normalizar la diferencia de amplitud entre S1 y S2 tomando en consideración los valores de amplitud máxima de P50, en valores absolutos, para cada sujeto, según la fórmula $Qx = \frac{A(S1) - A(S2)}{MAX(ABS(S1); ABS(S2))}$
S	– Estímulo
SI 10-20	– Sistema internacional 10-20
SNC	– Sistema nervioso central
SPD	– Trastorno de procesamiento sensorial
TDAH	– Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEPT	– Trastorno de estrés postraumático
TOC	– Trastorno obsesivo-compulsivo
TRD	– Depresión resistente al tratamiento

1. INTRODUCCIÓN

La modulación sensorial o *sensory gating*¹ del componente P50 ante estimulación auditiva repetida ha recibido gran atención en la literatura por sus importantes aplicaciones clínicas. En concreto, se ha postulado que la sintomatología de pacientes esquizofrénicos puede ser secundaria a un déficit en la modulación o filtrado de información. A pesar de que hay datos que confirman que existe tal déficit en la modulación del componente preatencional P50 en esquizofrénicos, se encuentran importantes discrepancias en la literatura. Esto resalta la necesidad de realizar investigaciones con personas sanas que aporten datos normativos que contribuyan posteriormente a la interpretación de posibles alteraciones de este fenómeno en poblaciones con determinadas patologías. El presente estudio se enmarca dentro de esta reflexión, y tiene como objetivo hacer un análisis crítico de aspectos metodológicos relacionados con el cálculo de la modulación sensorial del P50 en una muestra de personas sanas. En concreto, se analizará cómo afectan en dicha modulación las características de la tarea, los parámetros físicos de los estímulos que se utilizan para obtener el P50 o el procedimiento mismo de cálculo (relacionando las amplitudes obtenidas ante los dos estímulos pareados que conforman el paradigma P50). Igualmente se calculará la consistencia de los patrones individuales de modulación sensorial entre dos momentos temporales y se propondrán diversos procedimientos de análisis para mejorar dicha consistencia.

A lo largo del trabajo se ha hecho un recorrido por los principales conceptos teóricos y por los aspectos metodológicos relacionados con el registro y el cálculo de la modulación sensorial de P50; se han analizado los generadores neurales de P50, su estabilidad, su relación con otros componentes de los potenciales evocados; se han revisado las convergencias y divergencias de los estudios sobre modulación del P50 sensorial en poblaciones de pacientes esquizofrénicos o con otras patologías que

¹A lo largo del trabajo, los términos *modulación sensorial*, *filtrado sensorial* y *sensory gating* serán utilizados indistintamente y con el mismo significado.

también presentan déficits en la modulación sensorial; se han analizado alternativas para el cálculo de la modulación sensorial. Todo ello de cara a construir la metodología de esta investigación, articulada en dos estudios independientes, cuyos resultados y discusión se presentan en los correspondientes capítulos.

En el primer apartado de la Introducción, se realiza una aproximación al concepto de *sensory gating*, analizando sus distintas acepciones. Después de una breve definición de potenciales evocados (PEs), se muestran los principales componentes de los PEs que reflejan modulación sensorial en distintas fases del procesamiento de la información. En la revisión de la literatura, se hace especial hincapié en el componente P50 en la modalidad auditiva, pero también se analiza el posible efecto de modulación sensorial en otras modalidades y sus inter-relaciones. Además, se realiza una comparación entre el P50 *sensory gating* y otros fenómenos inhibitorios como la modulación del reflejo de sobresalto por un estímulo previo.

La segunda sección se centra en los paradigmas metodológicos empleados para obtener P50, y en los procedimientos de cálculo de su modulación sensorial. Entre las variables que pueden modular ese fenómeno, se presta especial atención a la posible influencia de la atención dirigida, una variable crucial para clarificar su naturaleza preatencional.

A continuación, en el tercer apartado, se hace una revisión de artículos sobre las aplicaciones clínicas del P50 *sensory gating*. Se analizan los resultados obtenidos en diferentes patologías, principalmente en la esquizofrenia, así como la posible influencia de los fármacos antipsicóticos en la modulación sensorial. La revisión se extiende a los estudios con familiares de pacientes esquizofrénicos, que ponen en evidencia la contribución genética en los patrones de modulación sensorial de P50.

En el cuarto apartado, se hace un análisis de la literatura sobre la consistencia de la modulación sensorial del componente P50. El objetivo es verificar su estabilidad intra-individual a largo plazo y evaluar en qué medida hay homogeneidad en los mecanismos moduladores de las personas que forman los grupos control.

En el apartado siguiente, el quinto, se exponen los generadores neuronales involucrados en el proceso de modulación sensorial del componente P50.

En el segundo capítulo, se presentan las conclusiones de la revisión de la literatura, el planteamiento del estudio y sus hipótesis. En los siguientes, se explica la metodología utilizada en los dos estudios que conforman la presente tesis doctoral, presentándose los resultados obtenidos en cada uno de ellos, separadamente. Para finalizar, las conclusiones y consideraciones finales que suponen una ventana abierta para futuras investigaciones.

1.1. MECANISMO DE MODULACIÓN DE ENTRADAS SENSORIALES O *SENSORY GATING*

1.1.1. Definición

Según Freedman et al. (1987):

« If a person needs to be aware of any sound, as in times of danger, then the gating pathways need to allow the brain to be very sensitive. If sounds have already been detected, or if the environment is very noisy, then the brain needs to filter more strongly to prevent distraction by irrelevant sounds. »²
(p. 670)

La modulación sensorial ha sido definida por Adler et al. (1982, 1998), Freedman et al. (1987, 1991) como la capacidad para atenuar o suprimir la respuesta a estímulos sensoriales irrelevantes que llegan al sistema nervioso central (SNC). Según esta definición, este mecanismo modulador está estrechamente ligado a los

² “Si una persona necesita detectar cualquier sonido, como cuando hay un peligro, las vías modulatorias tienen que permitir que el cerebro sea muy sensible. Si los sonidos ya han sido detectados, o si el ambiente es muy ruidoso, el cerebro necesita filtrar con mayor fuerza para evitar la distracción por los sonidos irrelevantes”.

procesos de habituación o inhibición cortical. No obstante, otros autores (Braff y Geyer, 1990; García-Anaya, Apiquian y Fresán, 2006) señalan que el *sensory gating* no es sólo un fenómeno inhibitorio, sino también la capacidad del sistema nervioso para modular o ajustar su sensibilidad a los estímulos entrantes, pudiendo atenuar su respuesta ante información repetida o aumentarla en respuesta al cambio estimular. Como puede verse, esta segunda definición es más amplia, permitiendo incluir un mecanismo de habituación (inhibición) y un mecanismo de deshabituación (excitación) cerebral en respuesta a estímulos sensoriales.

Siguiendo esta última definición, Boutros et al. (1995) han realizado una distinción entre los mecanismos de *gating out* y de *gating in*. Cuando se presentan pares de estímulos idénticos de forma sucesiva, el primer estímulo provoca una habituación de la respuesta cerebral, que disminuye ante el segundo, puesto que éste no aporta información nueva ni relevante (*gating out*). Por el contrario, estos mecanismos protectores pueden reaccionar nuevamente cuando surge un estímulo novedoso o acontece un cambio en los estímulos en curso, produciéndose un fenómeno de deshabituación o *gating in*. Según Boutros et al. (1997) ambos mecanismos son igualmente importantes para el funcionamiento normal del cerebro pues, por una parte, lo protegen contra la sobrecarga de información, evitando que señales irrelevantes sean transmitidas y lleguen hasta la consciencia, y por otra, permiten detectar cambios significativos en el entorno.

El funcionamiento de este mecanismo modulador ha sido explicado por una teoría activa, que implica mecanismos de inhibición/excitación, y por una teoría pasiva, que implica mecanismos de habituación/deshabituación.

Según la teoría activa del *sensory gating*, un estímulo (S1) funciona como modelo preparatorio, creando una actividad neuronal inhibitoria que disminuye (*gate out*) la respuesta a un segundo estímulo idéntico (S2). Freedman et al. (1991) han postulado que el S1 excita tanto las neuronas piramidales del hipocampo, implicadas en la respuesta evocada inicial, como las neuronas hipocámpicas inhibitorias que actúan como comparadores de los estímulos. Cuando subsecuentemente llega un estímulo idéntico (S2), las neuronas inhibitorias siguen aún activas, lo que produce

una menor respuesta de las neuronas piramidales a ese estímulo. Según esta teoría activa, para que se produzca el fenómeno de *gating in*, es necesario que haya un input adicional que a su vez inhiba la actividad de las neuronas comparadoras (inhibitorias) permitiendo que las neuronas piramidales respondan a estímulos novedosos o desviados.

Apoyándose en la teoría del *gating* activo, Volkov y Galazyuk (1992) han postulado que la repetición de estímulos idénticos resulta en la liberación, en pequeñas cantidades pero constante, de neurotransmisores inhibitorios en el espacio sináptico. Esto explicaría la inhibición continua provocada por estímulos repetidos idénticos al primer estímulo presentado. La liberación de neurotransmisores inhibitorios es sensible a las características físicas del estímulo y por eso, cesa cuando el estímulo cambia. Así, esta hipótesis implica mecanismos inhibitorios más activos con la repetición de estímulos idénticos (*gating out*) y mecanismos inhibitorios menos activos cuando la presentación del estímulo se detiene o cuando un estímulo cambia comparado con el estímulo inicial (*gating in*).

Para la teoría pasiva, este fenómeno de modulación sensorial depende del desarrollo de periodos refractarios. Así pues, el decremento en la amplitud ante el S2 dependerá del estado de recuperación del conjunto de neuronas estimulado por el S1. Puesto que se sabe que la mayoría de las neuronas sólo necesitan unos pocos milisegundos para restablecer su equilibrio iónico, y dado que para observar el fenómeno de *sensory gating* se utilizan intervalos inter-estímulos de 500 ms, es probable que la disminución de la respuesta neuronal al S2 idéntico sea causada más por un proceso inhibitorio que por un bloqueo del flujo de impulsos excitatorios debido a un fenómeno de refractariedad.

En cualquier caso, este mecanismo modulador de las entradas sensoriales está compuesto al menos por dos procesos, uno de identificación, definido como el registro de la identidad de dos eventos presentados de forma simultánea o sucesiva, y otro de discriminación, definido como el registro de la diferencia entre dos eventos simultáneos o sucesivos. Estas fases iniciales de identificación, categorización y discriminación reflejan procesos preatencionales o atencionales tempranos, cuyo

déficit estaría a la base de un filtrado sensorial defectuoso (Boutros y Belger, 1999). Como se verá a continuación, la psicofisiología, y en concreto, los potenciales evocados, proporcionan herramientas muy útiles para clarificar los procesos neuronales que subyacen a estos procesos de identificación y discriminación.

1.1.2. La modulación sensorial puede evaluarse mediante potenciales evocados

1.1.2.1. Definición de potenciales evocados

Los potenciales evocados (PEs) son cambios de voltaje en la actividad electrofisiológica del cerebro. Son resultado de la generación de pequeños campos eléctricos post-sinápticos producidos por una actividad sincrónica de agrupaciones neuronales de células piramidales dispuestas paralelamente en la corteza cerebral. Los PEs pueden ocurrir en respuesta a la presentación de un estímulo sensorial, cuando hay una preparación o ejecución de una respuesta motora del sujeto, o incluso en situaciones de ausencia de un estímulo esperado (Mitzdorf, 1986; Hillyard y Picton, 1987; Regan, 1989; Coles y Rugg, 1995).

Esas respuestas electrofisiológicas, que puede reflejar la repercusión de un estímulo exógeno en el sistema nervioso y la implicación del sujeto en una tarea, son configuradas por ondas y definidas por componentes con diferentes amplitudes, polaridades y latencias. Un componente es la contribución de un proceso generador particular (área anatómica) en la onda registrada (Coles y Rugg, 1995).

Medir la actividad eléctrica de los PEs permite estudiar las respuestas cerebrales en tiempo real y de forma no invasiva, con electrodos de superficie, por lo que es un instrumento muy útil para estudiar posibles disfunciones sensoriales o cognitivas.

Los PEs pueden ser clasificados de diversas formas como, por ejemplo, su rango de latencia, su factor desencadenante o su modalidad sensorial. Con respecto a

esta última, pueden clasificarse como somatosensoriales, visuales o auditivos, pudiendo ser más exógenos o automáticos (mayor dependencia de las características físicas del estímulo) o más endógenos o cognitivos (Carretié e Iglesias, 1990; Carretié e Iglesias, 1995; Hugdahl, 1995).

Este trabajo se centra en los potenciales evocados auditivos (PEAs), y en concreto, en los distintos componentes en los que se ha observado el fenómeno del filtrado sensorial.

1.1.2.2. El fenómeno de modulación sensorial se manifiesta en múltiples estadios y componentes

El *sensory gating* se da en los dos estadios del procesamiento de la información, *preatencional* y *atencional*. La etapa preatencional es una fase temprana que se caracteriza por ser automática e involuntaria, por no requerir una percepción consciente por parte del sujeto ni mostrar interferencia por otras operaciones cognitivas realizadas en paralelo (Milovan et al., 2004). Los procesos preatencionales permiten que el sujeto ignore aquellos estímulos ambientales que son irrelevantes, sin que eso dependa de la atención consciente dirigida hacia ellos. Cuando un estímulo se identifica como pertinente, se activa un procesamiento cognitivo dependiente de la atención, que se caracteriza por ser más controlado y voluntario (Callaway y Naghdi, 1982).

Según Braff y Light (2004), la separación entre preatencional y atencional es gradual, comprendiendo diversas gamas que van desde procesos fundamentalmente preatencionales hasta procesos principalmente dependientes de la atención (Figura 1).

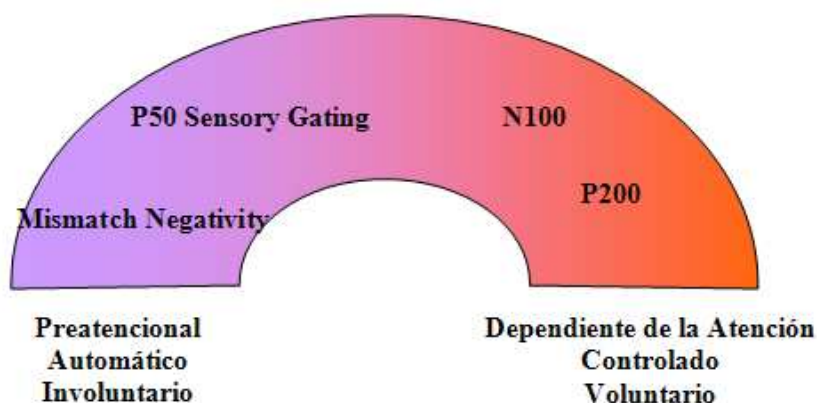


Figura 1 – Espectro de componentes de los PEs desde la etapa preatencional hasta la etapa dependiente de la atención.

El *sensory gating* puede ser calculado a partir de diversos componentes de los potenciales evocados (Figura 2), aunque se ha estudiado fundamentalmente la modulación sensorial de P50 y en la modalidad auditiva (Boutros et al., 1999; Boutros y Belger, 1999; Boutros et al., 2004). En 1999, Boutros y Belger hicieron un estudio con personas sanas para evaluar la capacidad de habituación y de deshabituación del P50 frente a cambios en la frecuencia del segundo estímulo auditivo. Sus resultados sostuvieron la noción de que el P50 es sensible a los cambios estímulares. Puesto que existe modulación sensorial de P50 y también de componentes más tardíos (N1 y MMN³), los autores postularon que los mecanismos de habituación y de deshabituación pueden formar parte de un sistema de modulación sensorial que se da en etapas sucesivas. En 2004, Boutros et al. también obtuvieron resultados indicando que el mecanismo de modulación sensorial no se limita a estadios preatencionales y que los componentes atencionales N1 y P2 pueden ser utilizados para evaluar la modulación en estadios más tardíos de procesamiento de la información. Los estudios con ratones confirman que este fenómeno no está

³ Según Näätänen (1992), la MMN o Mismatch Negativity es un potencial de disparidad que se genera automáticamente, que es independiente de la dirección de la atención del sujeto. La MMN tiene su latencia entre 150 y 200 ms.

limitado a una sola área cortical ni tampoco a un único componente de los potenciales evocados (Bruin et al. 2001b).

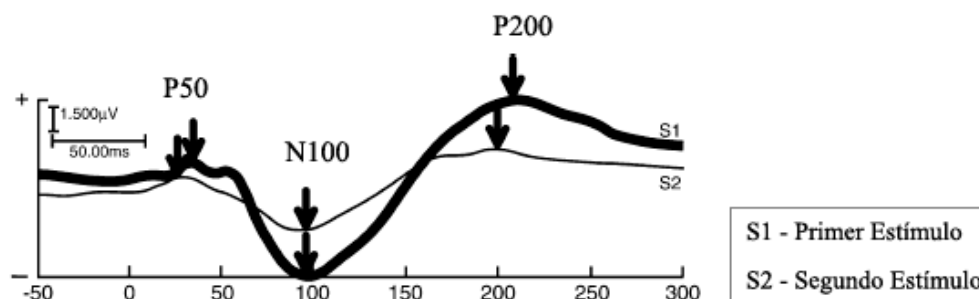


Figura 2 – Representación de la modulación sensorial para estímulos idénticos en personas sanas, en tres componentes de los potenciales evocados, P50, N1 y P2. Fuente: Boutros et al. (2004), modificado.

A continuación se describen algunos de los componentes para los que se ha estudiado el fenómeno de modulación sensorial.

1.1.2.3. P50 sensory gating

Como se ha indicado anteriormente, el principal componente utilizado en la evaluación de la modulación sensorial ha sido el P50.

Algunos autores (Escera, 1996; Boutros y Belger, 1999; Baéz-Martin y Cabrera-Abreu, 2003) clasifican este componente, también denominado Pb, dentro de los potenciales auditivos de latencia media (PEALM), por situarse dentro de un intervalo de latencia de 20 a 50 ms después de la estimulación (Figura 3B). Los PEALM siguen a los siete picos de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC – Figura 3A), y son generados por la actividad talámica y de la corteza auditiva primaria (Figura 4), equivalente al área 41 de Brodmann, por delante del área de Wernicke. Se considera que el giro temporal superior (GTS – Figura 4) derecho e izquierdo, área donde está ubicada la corteza auditiva primaria, es el generador neural del componente P50 (Guérit, 1991; Hugdahl, 1995; Edgar et al., 2003; Pereira, Reis y Magalhães, 2003).

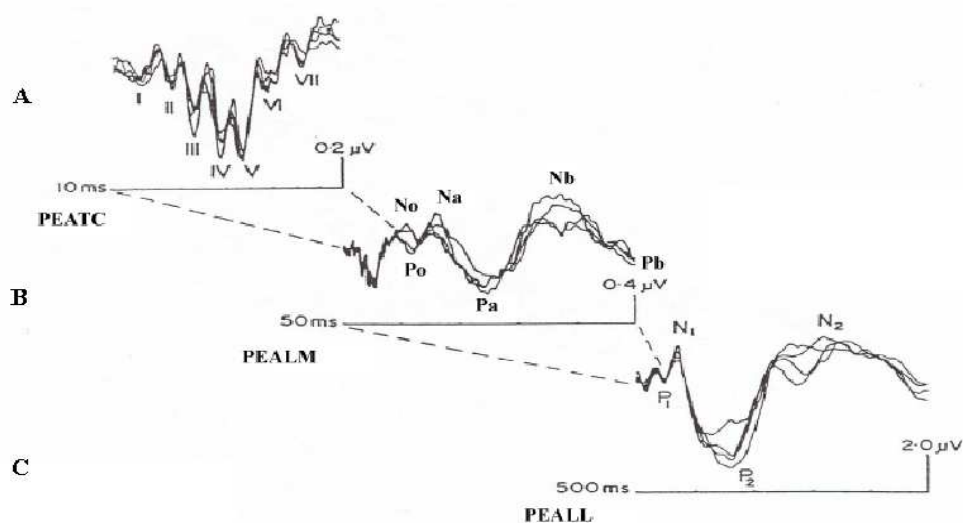


Figura 3 – Ilustración de los diferentes PEA obtenidos después de una estimulación auditiva simple: los PEA del tronco cerebral - PEATC (A), los de latencia media – PEALM (B) y los de latencia larga – PEALL (C).
Fuente: Picton, Hillyard y Krauz (1974), modificada.

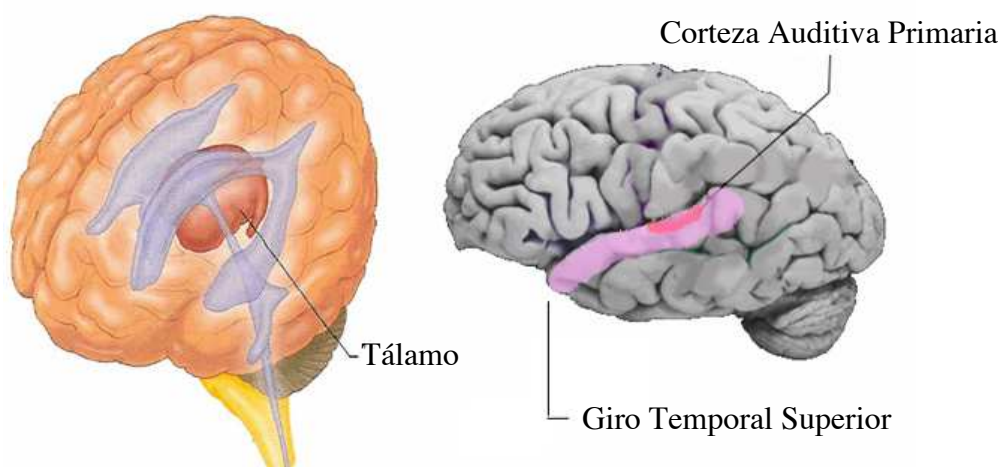


Figura 4 – Tálamo⁴, corteza auditiva primaria y giro temporal superior.

⁴ Fuente: www.nin.knaw.nl/Portals/0/Department/Huitinga/zijkantje%20corbert%20copy.png

Para otros autores (Picton y Smith, 1978; Guérit, 1991), el P50, en este caso también denominado P1, se incluye dentro de los potenciales evocados auditivos de latencia larga (PEALL – Figura 3C) que ocurren en el rango de latencia de 50-500 ms. Estos están relacionados con procesos cognitivos como atención selectiva, memorización o tratamiento lingüístico, entre otros. Cuanto más tardío es un componente, más áreas están involucradas en su generación neural (Perrin, 2001).

Independientemente de que P50 sea clasificado como PEALM o PEALL, se constata cierta variabilidad en las investigaciones con respecto al rango de latencia de su aparición. Algunos estudios señalan que el P50 se sitúa dentro de la ventana entre 40 y 90 ms (Clementz, Geyer y Braff, 1997; Sánchez-Morla et al., 2008, 2009; Santos et al., 2010), otros determinan su latencia entre 40 y 80 ms (Freedman et al., 1987; Light et al., 1999; Light et al., 2000; Dolu, Süer y Özesmi, 2001; Patterson et al., 2008; Carroll et al., 2008; Rentzsch et al. 2008), otros entre 40 y 70 ms (Thomas et al., 2010), entre 45 y 75 ms (Olincy et al., 2000), entre 45 y 85 ms (Hetrick et al., 1996) o incluso entre 30 y 80 ms (Rosburg et al., 2009) después de la presentación del estímulo auditivo.

El fenómeno del *P50 sensory gating* refleja la modulación de la respuesta electrofisiológica a estímulos repetidos de origen exógeno, dentro de la latencia del componente P50. Normalmente es elicitado utilizando pares de estímulos idénticos, observándose una reducción en la amplitud del P50 en respuesta al segundo estímulo (S2) en comparación con el primero (S1). Esta reducción pone en evidencia una modulación de tipo *gating out*. Para operacionalizar este fenómeno se ha utilizado la razón de las amplitudes del P50 en respuesta al S2 y al S1, o índice Qr (Apartado 1.2.1), que en personas sanas alcanza un valor entre 0.14 y 0.51, equivalente a una tasa de supresión de la amplitud entre 86 y 49% respectivamente (Freedman et al., 1987; Waldo et al., 1991; Hetrick et al., 1996; Clementz, Geyer y Braff, 1998b; Light et al., 1999; Cadenhead et al., 2000; Arnfred et al., 2001b; Braff y Light, 2004; Hall et al., 2006; Gjini, Arfken y Boutros, 2010). También se ha utilizado el índice Qd, resultado de la substracción de la amplitud de S1 menos la de S2 (Apartado 1.2.1). Como el Qr es la razón de S2/S1, valores menores que 1 indican mecanismos de *gating out* y valores mayores que 1 indican mecanismos de *gating in*. Para el índice

Qd, el punto de corte entre ambos procesos es cero (valores mayores que cero indican mecanismos de habituación mientras que valores menores que cero indican mecanismos de deshabituación).

Este fenómeno moduladorio ha sido extensamente estudiado en la esquizofrenia, que se asocia con fallos en la modulación del P50. Dado el volumen de publicaciones se dedicará un apartado separado (Apartado 1.3.1) a este tema. También se ha investigado en otras patologías, identificándose variaciones significativas del índice Qr en personas con enfermedades neurodegenerativas (Swerdlow et al., 1992; Uc et al., 2003), con trastorno bipolar (Olincy y Martin, 2005; Carroll et al., 2008; Sánchez-Morla et al., 2008, Lijffijt et al., 2009b), con estrés postraumático (Neylan et al., 1999; Karl, Malta y Maercker, 2006), depresión (Baker et al., 1987; Wang et al., 2009), Alzheimer (Jessen et al., 2001; Cancelli et al. 2006; Thomas et al., 2010), alcoholismo crónico (Marco, Fuentemilla y Grau, 2005), mutismo selectivo (Henkin et al., 2010), disfunciones psiquiátricas como manía (Franks et al., 1983; Adler et al., 1990a) y dependencia a la cocaína (Fein, Biggins y Mackay, 1996; Adler et al., 2001; Boutros et al., 2002). Además de las patologías, algunas sustancias como la nicotina también parecen influir en la capacidad moduladora de ese componente (Knott, Fisher y Millar, 2010a; Knott et al., 2010b).

Se ha sugerido que la modulación que ocurre a nivel del componente P50 es un proceso preatencional dado que aparentemente no está afectado por el direccionamiento de la atención consciente del sujeto. Aunque hay estudios discrepantes, investigaciones como la de Jerger, Biggins y Fein (1992), White y Yee (1997) y Kho et al. (2003), que se expondrán con más detalle en el apartado 1.2.8, confirmaron que las situaciones de atención selectiva o de distracción no modifican el filtrado sensorial en P50.

1.1.2.4. Sensory gating en N1

El proceso de filtrado sensorial también se manifiesta en el componente N1 – pico más amplio dentro de la latencia de 80-120 ms – que muestra reducciones de su amplitud ante la repetición de estímulos idénticos. A diferencia del P50, este

componente sí es sensible a la manipulación de la atención, pues su amplitud aumenta cuando el sujeto orienta su atención a los estímulos (Näätänen, 1990; Guterman, Josiassen y Bashore, 1992; White y Yee, 1997).

En 1986, Woods y Elmasian percibieron que la amplitud de N1 era sensible a la repetición y al cambio estímulares. Utilizando series de estímulos idénticos (sonidos, sonidos complejos o palabras digitalizadas de la misma intensidad), donde el quinto y el sexto estímulo podían ser iguales o diferentes de los precedentes, constataron que la repetición de los estímulos disminuía la amplitud de N1 del 50 hasta el 75%. Por otro lado, la presentación de un estímulo diferente después de la presentación de estímulos repetidos normalmente aumentaba la amplitud de ese componente.

Para verificar el efecto de la atención en la amplitud del N1, Rosburg et al. (2009) realizaron registros intracraneales y en el cuero cabelludo a 36 pacientes (34 con epilepsia y 2 con cáncer). Mientras que los participantes veían una película silenciosa, se les presentaban dos series de 100 pares de estímulos (un ISI de 0.5 seg. y un ITI de 8 seg.), en dos condiciones distintas. En la primera (No atención) simplemente oían los pares de clicks mientras que en la segunda (Atención dirigida) se insertaban 10 estímulos no pareados entre los 100 pares presentados y los participantes debían contar en silencio la cantidad de estímulos pareados y no pareados. En sus resultados, los registros de superficie revelaron que la amplitud media⁵ de N1 en respuesta al S2 aumentaba debido a un efecto de la atención, constatándose un efecto significativo de la interacción entre la repetición y la atención en las amplitudes de N1 y de P2. Los registros intracraneales también mostraron un efecto significativo de la interacción repetición vs. atención para la amplitud del pico N1. A partir de estos resultados, los autores afirman que tanto la modulación sensorial de N1 como la de P2 pueden ser afectadas por la atención.

⁵ En esa investigación, las amplitudes de los PEs fueron calculadas de dos maneras: la amplitud del pico y la amplitud media.

Como en el caso de P50, la investigación sobre modulación sensorial de N1 también se ha centrado en esquizofrénicos, en los que se ha encontrado tanto una dificultad para reaccionar apropiadamente a información relevante como para inhibir la respuesta a estímulos irrelevantes (Boutros et al., 1999; Boutros et al., 2004).

Boutros et al. (1999) evaluaron el proceso de deshabitación (utilizando pares de estímulos auditivos diferentes) y el de habituación (con pares de estímulos idénticos pareados) en el rango de latencia de N1 en pacientes esquizofrénicos tratados con neurolépticos típicos. Con respecto al primero, se encontró un índice medio Qr de 0.60 ± 0.32 para pacientes esquizofrénicos mientras que para el grupo control fue de 1.44 ± 0.87 . Con estímulos idénticos, mientras que las amplitudes para S1 fueron similares entre los grupos ($-4.4 \mu V \pm 2.3$ y $-4.7 \mu V \pm 3.6$ respectivamente para pacientes esquizofrénicos y personas sanas), las amplitudes para S2 variaron significativamente ($-5.3 \mu V \pm 5.2$ y $-1.7 \mu V \pm 1.7$ respectivamente), encontrándose valores de Qr de 1.30 ± 0.93 en esquizofrénicos y de 0.33 ± 0.17 en controles. Es decir, los esquizofrénicos presentaron tanto déficits en la capacidad para ignorar estímulos repetidos como en la capacidad para responder a un cambio estimular.

También se han evaluado cambios en el *N1 sensory gating* de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos. Utilizando estímulos auditivos idénticos, Boutros et al. (2004) encontraron que la razón Qr obtenida para N1 no diferenciaba significativamente entre el grupo control y los pacientes, mientras que Qd sí era significativamente distinto en ambos grupos. Ninguno de los coeficientes obtenidos para P50 discriminó entre los grupos. Aunque como se observa en la Tabla 1, los valores de Qr son más elevados para los esquizofrénicos, quizás la gran variabilidad de los índices (ver desviaciones típicas) ha determinado la falta de significación en esa diferencia. Estos hallazgos también subrayan la necesidad de considerar el tipo de medicación de los pacientes, que puede ser una variable influyente, y la consecuente importancia de obtener y comparar grupos homogéneos. En este estudio no se encontró correlación entre los índices de modulación sensorial calculados a partir de P50 y de N1.

Tabla 1 – *Sensory gating* calculado por Qr y Qd (medias $\pm$ desv. típicas) para grupo control y pacientes esquizofrénicos en P50 y N1.

Componentes	Grupo control		pacientes esquizofrénicos	
	Qr	Qd	Qr	Qd
P50	0.54 $\pm$ 0.38	1.9 $\pm$ 2.4	0.80 $\pm$ 0.69	0.9 $\pm$ 1.7
N1	0.41 $\pm$ 0.48	5.3 $\pm$ 3.5	0.65 $\pm$ 0.50	1.9 $\pm$ 2.1

Fuente: Boutros et al. (2004), modificado.

En 2009, Boutros et al. evaluaron la modulación sensorial del N1 de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos y encontraron una correlación entre los síntomas negativos con los déficits en la capacidad inhibitoria del N1. Los autores plantean la posibilidad de que ese déficit esté correlacionado con una disfunción en el lóbulo frontal.

Algunos estudios tratan de comprobar la existencia de posibles relaciones entre las modulaciones ocurridas en la etapa preatencional (P50) y la etapa siguiente (N1). Davies et al. (2009) no encontraron correlaciones significativas entre el Qr de P50 y de N1 ni en su grupo de adultos sanos ($r_{(16)} = .27$, $p = .278$) ni tampoco en su grupo de niños sanos ($r_{(20)} = .08$, $p = .714$).

En un estudio sobre la modulación sensorial de los componentes P50, N1 y P2 en relación con pruebas de memoria, Lijffijt et al. (2009a) encontraron una correlación entre la modulación del P50 y la comisión de errores que era inversa a la correlación entre la modulación del N1 y de P2 y la comisión de errores. Según los autores, esa relación inversa ratifica la hipótesis de que las modulaciones sensoriales de P50, N1 y P2 están relacionadas con diferentes funciones cognitivas.

Hsieh et al. (2004) compararon la modulación sensorial de P50 y N1 en personas esquizofrénicas, sin discriminar el tipo de medicación administrada. Contrariamente a Boutros et al. (2004), encontraron que Qr obtenida a partir de P50 discriminaba entre esquizofrénicos ($Qr = 0.695 \pm 0.558$) y controles ($Qr = 0.367 \pm 0.672$), mientras que Qr en N1 no discriminaba significativamente entre los grupos

($Qr = 0.338 \pm 0.777$, para esquizofrénicos y $Qr = 0.453 \pm 0.625$ para controles, $p > 0.05$).

Esos datos permiten inferir que P50 y N1 miden la modulación sensorial en diferentes fases del procesamiento de la información, y que estas no están necesariamente correlacionadas entre sí. Además, hay algunos estudios que señalan que las diferencias entre esquizofrénicos y personas sanas podrían deberse más a diferencias en la amplitud de N1 al S1 que al S2 (Clementz y Blumenfeld, 2001; Boutros et al., 2004). En este sentido, se ha sugerido que la reducción de la amplitud del N1, ya ante el primer estímulo, puede considerarse un indicador de cambios en el funcionamiento cerebral relacionados con una predisposición genética para la esquizofrenia (Ahveninen et al., 2006). No obstante, diversos trabajos indican que esta reducción depende más de factores experimentales, como la duración y amplitud de los estímulos empleados, que de variables clínicas (Rosburg, Boutros y Ford, 2008a). En conjunto, todos estos datos evidencian la gran variabilidad de resultados entre distintos grupos de investigación.

1.1.2.5. Sensory gating en P2

El P2 también muestra una significativa reducción de amplitud con la repetición sucesiva de estímulos auditivos en sujetos sanos. Utilizando el paradigma de estímulos pareados, algunos estudios como el de Gjini, Arfken y Boutros (2010) constataron diferencias significativas en la modulación sensorial (Qr) de P2 de personas sanas y pacientes esquizofrénicos ($t_{22} = 2.41$, $p = 0.02$). Las personas sanas tuvieron una mayor capacidad inhibitoria de P2 que el grupo de pacientes con esquizofrenia (en porcentaje los grupos tuvieron respectivamente $Qr = 43.04 \pm 18.41$ y $Qr = 69.62 \pm 38.93$, $p < 0.05$). Estos resultados están en línea con la investigación de Mazhari et al. (2011) en la cual participaron 55 pacientes esquizofrénicos y 49 personas en el grupo control. Los análisis indicaron diferencias significativas entre los grupos tanto para P2 Qr ($Qr = 54 \pm 22$ para pacientes esquizofrénicos y $Qr = 38 \pm 16$ para personas sanas; $p < 0.001$) como para N1 Qr ($Qr = 56 \pm 26$ para pacientes esquizofrénicos y $Qr = 41 \pm 15$ para personas sanas; $p < 0.001$).

Aplicando el paradigma de estímulos pareados idénticos en pacientes epilépticos con electrodos implantados en el hipocampo, Grunwald et al. (2003) constataron la presencia de una onda pronunciada en la latencia de 250 ms después de la presentación del S1 en todos los pacientes. Por otro lado, la respuesta producida por el S2 tenía una amplitud muy pequeña, sugiriendo un fenómeno de filtrado sensorial. Los autores postularon que el hipocampo puede contribuir al *sensory gating* en la latencia del P2.

Boutros et al. (2004) constataron que pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos tenían menor *gating out* en P2 (con Qr y Qd elevados, 1.11 ± 0.42 y 1.6 ± 4.4 respectivamente), pero no en P50, como cabría esperar. Los autores supusieron que esto era influencia de la medicación, que provocó una normalización en el P50 pero no en momentos más tardíos (P2). Concluyen, además, que el déficit en modulación sensorial de los esquizofrénicos no se restringe a la fase preatencional.

1.1.2.6. *Sensory Gating y Mismatch Negativity*

La Mismatch Negativity (MMN) es un componente negativo que surge en la latencia de 120 a 250 ms⁶ después de la presentación de un estímulo acústico que se desvía de una secuencia repetida (Näätänen, 1995; Hillyard y Kutas, 2002). Al igual que P50, es un potencial evocado generado en la corteza auditiva que es independiente de la atención del sujeto (Näätänen, Gaillard y Mäntysalo, 1978). Ambos se diferencian en los paradigmas empleados para su obtención: estímulos auditivos pareados frente a un paradigma oddball pasivo. Este último consiste en la presentación de estímulos auditivos discrepantes (un 20%) – en frecuencia, intensidad o duración – dentro de una secuencia de estímulos estándar (el 80%). La designación de pasivo se refiere a la ausencia de focalización de la atención sobre la tarea. La MMN surge como una señal de disparidad automática generada por una comparación no coincidente entre las características físicas de un estímulo aferente y

⁶ En 1992, Näätänen señaló que la latencia del pico de la MMN estaría entre 150 y 200 ms.

la representación neuronal de una estimulación estándar presente en la memoria sensorial del sujeto (Näätänen, 1992; Milovan et al., 2004).

La influencia del intervalo entre estímulos (ISI) en la MMN ha sido investigada por Ermutlu et al. (2007). Al emplear ISIs de 1.5, 2.5 y 3.5 segundos en 15 personas sanas, se observó una menor amplitud de MMN en el intervalo de 2.5 seg. en comparación con los otros ISIs (ISI de 1.5 $p < .05$ y ISI de 3.5 $p < .05$). Otras investigaciones mencionadas a continuación se centran más en identificar y establecer diferencias entre grupos controles y grupos con algún tipo de patología, principalmente la esquizofrenia.

Michie y colaboradores (2000) analizaron cómo afectaban los cambios en la frecuencia y en la duración de los estímulos a la MMN de esquizofrénicos y controles. Emplearon 3 condiciones: en la primera el estímulo discrepante era diferente en su duración (100 ms), en la segunda condición el estímulo discrepante tenía una frecuencia más pequeña (700 Hz) y en la tercera condición el estímulo discrepante tenía una frecuencia mayor (1000 Hz) que los estímulos estándares (633 Hz y 50 ms de duración). Las tres condiciones mostraron cambios en las amplitudes de la MMN en el grupo control. Los estímulos discrepantes con mayores frecuencias generaron menores amplitudes de MMN en comparación con los estímulos discrepantes en la duración. Los estímulos desviantes con menores frecuencias generaron las menores amplitudes de MMN. Los cambios de duración mostraron dos picos en la amplitud de MMN, uno más temprano que alcanzaba su amplitud máxima aproximadamente a los 130 ms y otro más tardío a los 200 ms. Con relación al grupo de esquizofrénicos, los autores afirman que la MMN para los estímulos desviantes tuvo un patrón similar que en el grupo control, excepto para el estímulo desviante en duración. En ese caso, la amplitud de la MMN, sobre todo en Fz, fue sustancialmente más pequeña en comparación con el estímulo desviante de mayor frecuencia (Figura 5). Estos autores sugieren que, para determinar si los pacientes esquizofrénicos tienen una MMN reducida en respuesta a cambios de frecuencia, habría que considerar tres variables: la probabilidad de aparición del estímulo discrepante, el grado de desviación de ese estímulo y el intervalo entre estímulos.

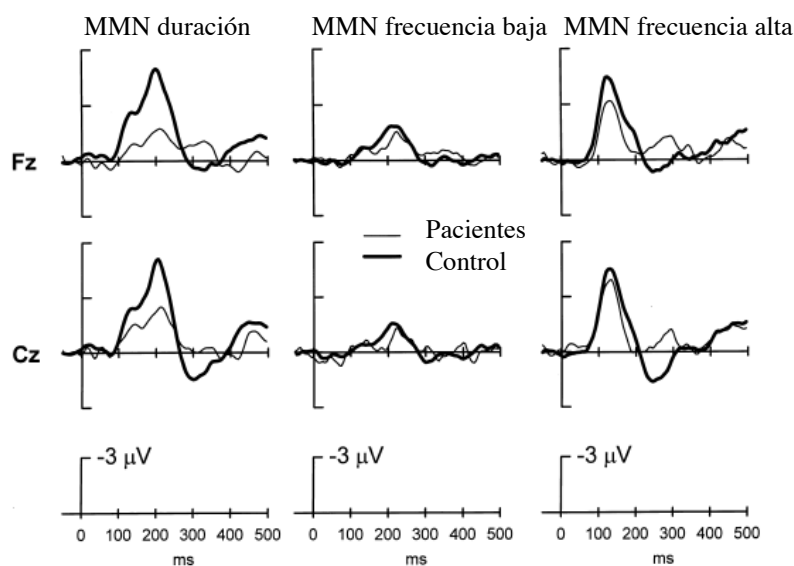


Figura 5 – MMN (desviantes menos estándar) en Fz y en Cz para estímulos desviantes en duración, desviantes con frecuencias bajas y desviantes con frecuencias altas para el grupo control y de pacientes. Fuente: Michie et al., 2000, adaptada.

Algunos autores han investigado el efecto de cambios más sutiles en frecuencia y duración del estímulo sobre la MMN en pacientes esquizofrénicos. Horton et al. (2011) aplicaron 5 diferentes paradigmas oddball a 21 pacientes esquizofrénicos crónicos tratados con clozapina y 19 personas sanas. En cada una de las 3 condiciones de estímulos discrepantes en frecuencia (con frecuencias 5, 10 o 20% mayores que los estándares), los estímulos estándares tenían una duración de 50 ms, 75 dB y 1000 Hz. Había también 2 condiciones de estímulos discrepantes en duración: en una, los estímulos estándares tenían 100 ms y los discrepantes 50 ms y en otra, al contrario. Se presentaron 3 bloques para cada una de las 3 condiciones de frecuencia y las 2 de duración. Cada bloque estaba compuesto por 532 (95%) estímulos estándares y 28 (5%) estímulos discrepantes, totalizando 1680 estímulos por condición discrepante.

En comparación con el grupo control, se constató una reducción en la amplitud y en la latencia de la MMN en el grupo de pacientes esquizofrénicos en las tres condiciones de cambios de frecuencia. Para los cambios en la duración de los

estímulos, el grupo de pacientes esquizofrénicos también presentó menores amplitudes independientemente de que el estímulo discrepante tuviese una duración más larga o más corta (Tabla 2).

Tabla 2 – Amplitud (μV) y latencia (ms) del pico de la MMN en Fz para cambios en la frecuencia y en la duración del estímulo discrepante para el grupo de pacientes con esquizofrenia y para el grupo control. (Las desviaciones típicas se presentan entre paréntesis).

		AMPLITUD (MV)	LATENCIA (MS)
Grupo de Pacientes (n= 19)	20% (1200 Hz)	-2.02 (1.8)	138.29 (40.0)
	10% (1100 Hz)	-2.14 (1.6)	159.30 (37.6)
	5% (1050 Hz)	-1.83 (1.2)	159.48 (36.2)
	Cortos (50 ms)	-1.09 (1.7)	169.86 (32.2)
	Largos (100 ms)	-2.19 (2.1)	158.55 (39.1)
Grupo Control (n= 21)	20% (1200 Hz)	-4.65 (2.6)	156.17 (34.3)
	10% (1100 Hz)	-4.13 (2.8)	172.00 (25.0)
	5% (1050 Hz)	-3.30 (2.1)	187.62 (24.7)
	Cortos (50 ms)	-3.72 (1.8)	184.74 (30.7)
	Largos (100 ms)	-3.92 (1.9)	169.54 (19.4)

Fuente: Horton et al. (2011), modificado.

Estos resultados ponen en evidencia la sensibilidad de la MMN para la detección de pequeños cambios en el estímulo auditivo y refuerzan la anormalidad en la modulación sensorial de pacientes esquizofrénicos. Michie (2001) realizó una revisión bibliográfica de todos los estudios publicados con MMN en esquizofrénicos, llegando a la conclusión de que tanto los pacientes esquizofrénicos como sus familiares de 1º grado muestran amplitudes reducidas de MMN. Por ello, se ha señalado que la reducción de la amplitud de MMN podría ser un marcador endofenotípico o de vulnerabilidad de predisposición a la esquizofrenia (Jessen et al., 2001; Michie et al., 2002).

Kisley, Noecker y Guinther (2004) investigaron una posible relación entre la modulación sensorial de P50 y la MMN en personas sanas. En total, 52 personas participaron de los registros del paradigma de estímulos pareados (ISI= 0.5 seg.; ITI= 9 seg.; clicks con 60 dB) y 37 participaron del paradigma oddball (tonos de 1000 Hz; 50 ms de duración; ISI= 500 ms; estímulos estándares con 45 dB y estímulos discrepantes con 55 dB). El P50Qr del grupo fue de 0.40 indicando un mecanismo de deshabitación que se correlacionó (correlación de Pearson controlada por género) negativamente con la amplitud de la MMN. Es decir, mayores Qr (indicando menor supresión de la información entrante) en el paradigma de estímulos pareados se asociaban a menores amplitudes de la MMN. Posteriormente, los autores compararon la amplitud de P50 medida para los estímulos estándares ($P50 = 1.24 \mu V \pm 0.55$) y para los estímulos discrepantes ($P50 = 1.48 \mu V \pm 0.81$) del paradigma oddball con la amplitud de la MMN para toda la muestra. No se encontró ninguna correlación entre esos índices. De este modo suponen que la supresión del P50 para estímulos repetidos y la aparición de la MMN en respuesta a un estímulo nuevo serían mecanismos neuronales complementarios. Otra investigación que analizó simultáneamente MMN y P50 es la de Ermutlu et al. (2005). Utilizaron una condición de estrés frío⁷ pero mientras la P50 y la N1 fueron sensibles a esa condición, la MMN no tuvo un efecto significativo.

En 2010, Gjini, Arfken y Boutros emplearon un paradigma de estímulos pareados, para elicitar la P50, y un paradigma oddball con pares de estímulos, para elicitar la MMN. Este último incluía pares de estímulos estándares con una frecuencia ascendente (mayor frecuencia del segundo estímulo que del primero) y pares de estímulos discrepantes (raros) con frecuencia descendente (menor frecuencia del segundo estímulo que del primero) mientras que los participantes respondían a estímulos objetivos visuales. Estos autores encontraron correlaciones positivas significativas ($r = 0.86$, $p < 0.01$) entre el P50Qr y la amplitud de la MMN en personas sanas, es decir, cuanto menor es la capacidad inhibitoria de P50, mayor la amplitud

⁷ Los participantes tenían que sumergir cada mano, de modo alternado, en un recipiente con agua a 10°C durante 5 min.

de MMN. Los autores suponen que la MMN puede estar funcionando como una defensa o como una seguridad de segundo nivel si la modulación de P50 es insuficiente. Ese resultado es contrario al estudio de Kisley et al. (2004) y al de Ermutlu et al. (2007) que, teniendo en cuenta el signo opuesto de Qr y Qd, encontraron una correlación positiva ($r=0.38$, $p<.01$) entre el P50Qd y la amplitud de la MMN.

La fiabilidad de la MMN a largo plazo ha sido investigada por Hall et al. (2006). Los autores encontraron una alta fiabilidad test-retest para la amplitud de la MMN (4 series con 400 estímulos de 80 dB y 1000 Hz; 85% eran estímulos estándares con 25 ms de duración y 15 % eran estímulos discrepantes con 50 ms de duración) en su investigación con 40 gemelos monocigóticos y consideran ese componente y el P50 Qr endofenotipos muy útiles para investigaciones psiquiátricas.

1.1.3. ¿Específico de la modalidad auditiva o fenómeno intermodal?

Como se ha indicado, normalmente se estudia la modulación sensorial utilizando estímulos acústicos, pero esto no implica que este fenómeno esté restringido a la modalidad auditiva. Diversos autores han analizado hasta qué punto los PEs visuales y PEs somatosensoriales (PESs) son también sensibles al filtrado sensorial.

Utilizando el paradigma de estímulos idénticos pareados, Adler, Waldo y Freedman (1985) no encontraron disminución significativa en la amplitud del componente P50 a un S2 visual, sino un aumento en ésta debido a la repetición.

Arnfred et al. (2001b) investigaron el *sensory gating* utilizando una estimulación somatosensorial del nervio mediano con el objetivo de verificar si y de qué manera los componentes de una respuesta evocada somatosensorial reflejan los mismos procesos que los componentes de los PEAs. Para ello, los autores analizaron los componentes P50, N65, P85 y N1 somatosensoriales y P30, N45, P50 y N80 de los PEAs en 20 personas sanas utilizando el paradigma de estímulos pareados idénticos e intervalos inter-estímulos (ISIs) de 500, 750 y 1000 ms.

Los únicos componentes de los PESs que mostraron una modulación significativa en todos los ISIs fueron el P50 y el N1. Para los PEAs, los componentes que mostraron modulación sensorial en todos los ISIs fueron P30, P50 y N80. En ambas modalidades, el ISI de 500 ms produjo un mayor efecto *gating*, comparado con el de 1000 ms.

Tabla 3 – Qr de P50 obtenido con estimulación auditiva y somatosensorial

	QR ISI DE 500 MS	QR ISI DE 1000 MS
PEAs P50	0.33	0.54
PESs P50	0.59	0.72

Fuente: Arnfred et al. (2001b), modificado.

Comparando los PEAs y los PESs, el componente P50 fue el que mostró aspectos en común entre las dos modalidades. En primer lugar, el P50 en S2 tuvo una amplitud reducida comparada con la del S1 y, en el ISI de 500 ms, los Qr fueron más pequeños que en los otros ISIs (Tabla 3). De esta forma, los autores concluyeron que el efecto *gating* también puede ser medido a través de la estimulación del nervio mediano. Por otro lado, las modalidades también presentaron diferencias significativas entre sí. La amplitud de P50 en respuesta al S2 somatosensorial fue mayor que en la estimulación auditiva, y los Qr no presentaron correlaciones intermodales a pesar de que ambos mostraban un efecto de modulación sensorial. Estos datos sugieren que el fenómeno de P50 *sensory gating* se da tanto en la modalidad auditiva como somatosensorial, aunque parecen fenómenos disociados o independientes.

Arnfred et al. (2001a) estudiaron si un estímulo de otra modalidad sensorial, presentado durante el intervalo entre pares, puede interferir con el fenómeno de modulación auditiva en P50. Para ello, compararon paradigmas unimodales (sólo pares de estímulos auditivos o sólo pares de estimulaciones del nervio mediano) con un paradigma de modalidad mixta (combinando estímulos auditivos pareados, pares de estímulos del nervio mediano y pares de estímulos propioceptivos consistentes en

el cambio del peso sujetado por la mano). Los índices de modulación sensorial obtenidos para P50 en ambas modalidades para cada paradigma fueron muy similares. El Qr para P50 auditivo tuvo un valor de 0.29 (y un Qd de 2.59) en el paradigma unimodal y un Qr de 0.29 (y un Qd de 2.79) en el paradigma de modalidades mixtas. Los valores de P50 en la modalidad somatosensorial fueron: Qr de 0.58 (y Qd de 1.52) en el paradigma unimodal y Qr de 0.52 (Qd= 1.68) en el paradigma de modalidad mixta. Como se ya había postulado, los datos demuestran que ni la amplitud del P50 ni su modulación sensorial, en las modalidades auditiva o somatosensorial, son afectados por la aparición de estímulos de otra modalidad distinta.

Por el contrario, el componente N1 somatosensorial sí estuvo afectado por el tipo de paradigma empleado, pues mostró un aumento en su amplitud, tanto para S1 como para S2, en el mixto. A pesar de que los cambios no fueron suficientes para alterar el efecto de su modulación sensorial, los autores interpretaron el aumento en la amplitud de N1 como una deshabitación y, de esta forma, sugirieron que este componente se muestra más sensible a las interferencias de otros tipos de estímulos.

En 2004, Arnfred y Chen compararon la modulación sensorial de P50 somatosensorial y auditivo en 12 pacientes esquizofrénicos o con personalidad esquizotípica (respectivamente 7 y 5 personas) utilizando un paradigma mixto con pares de clicks auditivos y pares de estimulaciones del nervio mediano. Observaron que los hallazgos sobre modulación del P50 somatosensorial dependían de si se consideraba la amplitud pico a pico o pico a línea base. En el grupo de pacientes esquizofrénicos había una reducción de la amplitud al S1 medida pico a línea base, lo que produjo índices Qr más elevados (Tabla 4). De hecho, el cálculo de Qr con el valor de las amplitudes pico a pico mostró la existencia de *gating out* en esquizofrénicos, pero no cuando Qr se calculaba con pico a línea base.

Tabla 4 – Índices de P50 en respuesta a la estimulación somatosensorial.

	Grupo Control		Pacientes Esquizofrénicos	
	PP	PLB	PP	PLB
S1	1.92 (0.83)	1.10 (0.89)	1.85 (1.79)	0.38 (0.73)
S2	1.10 (0.45)	0.75 (0.58)	1.29 (1.25)	0.78 (0.62)
Qr	0.67 (0.37)	0.68 ^Δ	0.81 (0.80)	2.05 ^Δ
Qd	0.82 (0.78)	0.35 ^Δ	0.56 (1.05)	-0.40 ^Δ

PP: amplitud de pico a pico. PLB: amplitud del pico a la línea de base. ^Δ Valores calculados con las amplitudes del P50 PLB presentes en el artículo. Fuente: Arnfred y Chen (2004), modificado.

Cuando el P50 fue elicitado por un estímulo auditivo, se constató un efecto de modulación sensorial tanto para el grupo de pacientes como para los controles, independientemente de cómo era calculada la amplitud (Tabla 5).

Tabla 5 – Índices de P50 en respuesta a una estimulación auditiva.

	Grupo Control		Pacientes Esquizofrénicos	
	PP	PLB	PP	PLB
Qr	0.42 (0.20)	0.25 ^Δ	0.61 (0.67)	0.41 ^Δ
Qd	1.50 (0.80)	1.85 ^Δ	1.39 (1.23)	1.56 ^Δ

PP: amplitud de pico a pico. PLB: amplitud del pico a la línea de base. ^Δ Valores calculados con las amplitudes del P50 PLB presentes en el artículo. Fuente: Arnfred y Chen (2004), modificado.

Con respecto a la asociación inter-modal, los autores encontraron una correlación positiva entre el P50 *gating* auditivo y somatosensorial en el grupo

control pero no en esquizofrénicos. No obstante, este estudio subraya la necesidad de tener en consideración la forma de medir la amplitud del componente P50 que puede alterar los resultados.

En esta línea, Edgar et al. (2005) evaluaron la consistencia inter-modal de este fenómeno mediante magnetoencefalografía (MEG). Evaluaron los potenciales M20 somatosensorial y M50 auditivo. Contrariamente a los estudios de Arnfred y colaboradores, que utilizaron paradigmas mixtos, Edgar et al. (2005) solo utilizaron paradigmas unimodales con pares de estímulos auditivos o con estimulación pareada del nervio mediano. Compararon 16 pacientes esquizofrénicos y 13 personas sanas, y no observaron diferencias en la modulación somatosensorial entre ambos grupos, para ninguno de los hemisferios ni intervalo inter-estímulos empleado (Figura 6).

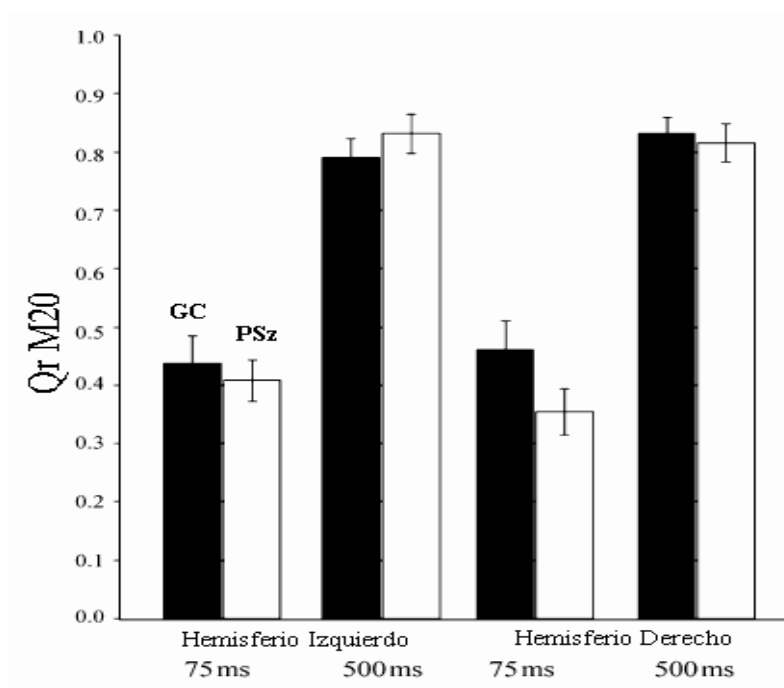


Figura 6 – Índice del *gating* somatosensorial evaluado por Qr del componente M20 en el hemisferio izquierdo y derecho para los grupos de pacientes esquizofrénicos y control en los ISIs de 75 y 500 ms.

GC: grupo control. PSz: grupo de pacientes esquizofrénicos.
Fuente: Edgar et al. (2005), adaptada.

Con respecto al *sensory gating* auditivo, se encontraron déficits en esquizofrénicos sólo para componentes medidos en el hemisferio izquierdo ($Qr = 0.67 \pm 0.23$, grupo control $Qr = 0.44 \pm 0.26$) pero no en el derecho (esquizofrénicos $Qr = 0.52 \pm 0.19$; grupo control $Qr = 0.53 \pm 0.25$). No se encontraron correlaciones significativas entre los Qr auditivos y somatosensoriales.

En conclusión, el proceso de filtrado sensorial ante pares de estímulos idénticos no parece darse en la modalidad visual, sino solamente en las modalidades auditiva y somatosensorial. Pero, contrariamente a lo esperado, la mayoría de los estudios no encuentran correlaciones inter-modales, o encuentran un patrón de correlaciones inconsistentes, confirmando que quizás sean mecanismos modulatorios independientes.

1.1.4. Otros mecanismos inhibitorios relacionados

Dado que en esquizofrénicos se han encontrado problemas en la modulación de P50 y en otros mecanismos inhibitorios, como la inhibición del reflejo sobresalto por la presentación de un estímulo previo (pre-pulso inhibitorio), se han tratado de analizar posibles relaciones entre estos procesos (Ford y Roth, 1999).

El pre-pulso inhibitorio (PPI) de la respuesta de sobresalto, también denominado *sensorimotor gating*, se refiere a la atenuación de la magnitud de esta respuesta cuando el estímulo que la provoca es precedido, normalmente 60-120 ms antes, por un estímulo auditivo débil. El reflejo de sobresalto se ha evaluado en humanos por la contracción del músculo orbicular, que se produce cuando se parpadea, mediante electromiografía (EMG).

Se ha señalado que la inhibición de la respuesta de sobresalto es deficiente en pacientes esquizofrénicos (Braff, Grillon y Geyer, 1992) y también en adultos con desorden obsesivo-compulsivo (Swerdlow et al., 1993), en personas con enfermedad de Huntington (Swerdlow et al., 1992) y en niños con síndrome de Tourette (Castellanos et al., 1996; Swerdlow et al., 1998; Swerdlow et al., 2001). Según Swerdlow et al. (1992), ese déficit inhibitorio tiene implicaciones en el

comportamiento y a nivel cognitivo, y probablemente revela que los mecanismos implicados en esos desórdenes tienen algo en común.

Según Ellenbroek (2004), existen numerosas investigaciones acerca del P50 *sensory gating* y el PPI en pacientes esquizofrénicos y, con pocas excepciones, han encontrado una reducción en ambos procesos inhibitorios (Braff et al., 1978; Adler et al., 1982; Siegel et al., 1984; Freedman et al., 1987; Kumari et al., 2000; Mackeprang, Kristiansen y Glenthøj, 2002). A pesar de los numerosos estudios que investigan la relación entre el P50 *gating* y el PPI de la respuesta de sobresalto, todavía no está clara esta relación (Light y Braff., 2001; Oranje et al., 1999).

Schwarzkopf, Lamberti y Smith (1993) investigaron las relaciones entre el PPI y el P50 *sensory gating* de los mismos sujetos, encontrando una asociación débil pero positiva, entre ambos. Ellos concluyeron que era la amplitud del componente P50, más que su supresión, la variable que estaba relacionada con el PPI de la respuesta de sobresalto.

Una investigación piloto de Ford y Roth (1999) con 10 sujetos analizó ambos procesos inhibitorios con ISIs distintos (120 y 500 ms). Encontraron que la inhibición del parpadeo se daba en ISIs de 120 ms pero no de 500 ms, mientras que la amplitud del componente P50 al S2 estaba reducida con ISIs de 500 ms pero no de 120 ms. Estos datos preliminares sugirieron también que PPI y la modulación sensorial de P50 no están relacionados cuando son registrados en la misma persona y con los mismos ISIs.

Oranje et al. (1999) encontraron una fuerte correlación positiva entre el PPI y el P50 *sensory gating* únicamente en la fase inicial de la tarea. Los resultados llevaron a los autores a concluir que los paradigmas investigados reflejan procesos distintos de modulación sensorial que sólo están correlacionados en las fases tempranas del experimento.

Tras una revisión de estudios con animales, centrándose en los métodos farmacológicos y no farmacológicos que alteran el *gating* preatencional, Ellenbroek

(2004) concluyó que existen más divergencias que similitudes entre el PPI y la modulación sensorial de P50. Esas divergencias se dan tanto a nivel metodológico – cómo y a partir de qué paradigmas son registrados estos dos procesos – como a nivel farmacológico (Ellenbroek, 2004). Con referencia a la metodología, está comprobado que el ISI óptimo del PPI es alrededor de los 100 ms (Braff et al., 1978), mientras que el ISI del P50 *sensory gating* es de 500 ms (Nagamoto et al., 1991). Otro aspecto metodológico divergente tiene que ver con el tipo de estímulo (ruidos perturbadores para el PPI y tonos o clicks para el P50). Por otro lado, en cuanto a los aspectos farmacológicos, el PPI se reduce con agonistas dopaminérgicos (como apomorfina y anfetamina), con antagonistas NMDA (como fenilciclidina, ketamina y MK801) y con agonistas serotoninérgicos. Por el contrario, el P50 *sensory gating* no está afectado por algunos antagonistas NMDA (como ketamina) o muestra un efecto opuesto al observado en PPI con agonistas serotoninérgicos.

Por tanto, aunque la supresión de P50 y el PPI evalúen un proceso modulador y a pesar de que ambos están alterados en esquizofrénicos (Braff et al., 1978), los estudios parecen sugerir que ambos son fenómenos inhibitorios diferentes (Brenner et al., 2004; Ford y Roth, 1999; Ellenbroek, 2004).

1.2. MODULACIÓN SENSORIAL DEL P50: PARADIGMAS DE ESTUDIO

Para el estudio de la modulación sensorial de P50, habitualmente se ha utilizado un paradigma de pares de estímulos auditivos idénticos (Boutros et al., 1999; Bramon et al., 2004; Chapelle et al., 2005; Lijffijt et al., 2009a). Menos frecuentemente, se han utilizado series de estímulos acústicos en las que el último de ellos difiere en alguna característica con respecto a los anteriores (Boutros et al., 1997; Boutros et al., 1999). Cardenas et al. (1997b) encontraron que el P50 obtenido en ambos paradigmas era similar.

Los estímulos pueden consistir en clicks o tonos presentados de forma monaural o binaural. Se considera que el primer estímulo del par (S1) desarrolla una

función condicionante y el segundo estímulo (S2 o Sn para pares o series de longitud n) tiene una función experimental o de test.

En ocasiones, pueden utilizarse pares de estímulos distintos en frecuencia, duración o intensidad. Estímulos idénticos permiten evaluar la capacidad de filtrar información irrelevante (*gating out*) mientras que estímulos diferentes permiten observar la capacidad para responder a estimulación cambiante (*gating in*).

Al comparar diversos lugares de registro (Cz, Fz, C3, T3, C4 y T4), Nagamoto et al. (1991) indican que Cz (SI 10-20) es el emplazamiento idóneo para captar la modulación sensorial de P50. En línea con esta propuesta, con respecto al registro de P50, se ha verificado que utilizando estímulos binaurales es en Cz donde se observa una mayor reducción de su amplitud al S2 (Arnfred et al., 2001b), por lo que ésta es la localización comúnmente utilizada (Clementz et al., 1998b; Myles-Worsley et al., 2004; Chapelle et al., 2005; Koike et al., 2005; García-Anaya et al., 2006). De hecho, se ha informado que es en esta ubicación donde aparecen diferencias más notables en el P50 de pacientes esquizofrénicos y de personas sanas (Clementz, Geyer y Braff, 1998a). Habitualmente se colocan los electrodos de referencia en los lóbulos de las orejas.

Un aspecto muy importante para la obtención de este componente son los filtros. En la actualidad se recomienda que con filtros paso de banda de 10-50 Hz se detecta mejor el componente, sin alterar los índices de su modulación sensorial. No obstante, el empleo de estos filtros no está exento de polémica, puesto que algunos autores han señalado que este filtrado tiene como consecuencia una disminución de la amplitud del componente (Freedman et al., 1998).

A continuación se presentan los índices utilizados para calcular la modulación sensorial y se revisa el efecto que tienen algunos parámetros relacionados con los estímulos y las tareas sobre el P50.

1.2.1. Índices de modulación sensorial del P50

El índice más habitual de *sensory gating* ha sido obtenido en función de la razón de la amplitud de P50 ante el S2 y el S1, según la siguiente ecuación:

$$Qr = \frac{A(S2)}{A(S1)}$$

Donde A(S2) y A(S1) son respectivamente la amplitud registrada ante el segundo y primer estímulo. Para estímulos idénticos, un Qr menor que 1 refleja un efecto de supresión de P50 (*gating out*) mientras que si es mayor que 1 indica un efecto de ganancia en dicha amplitud (*gating in*).

Otro índice comúnmente utilizado para el cálculo de la modulación sensorial es el Qd que consiste en la diferencia entre la amplitud obtenida ante el primer y el segundo estímulo:

$$Qd = A(S1) - A(S2)$$

Con este índice, valores mayores que cero en potenciales evocados positivos indican mecanismos de *gating out* y valores menores que cero indican mecanismos de *gating in*.

En paradigmas con series de estímulos habitualmente se utilizan las razones S6/S5 (donde S6 es el último estímulo de la serie), S6/S1 o incluso S6/S2, y las correspondientes diferencias (Boutros et al., 1999).

Aunque los índices Qr y Qd son los más habitualmente utilizados para el cálculo de la modulación sensorial, Lijffijt et al. (2009a), también calculan pruebas t, considerando que hay modulación sensorial cuando las diferencias entre la amplitud de P50 al S1 y al S2 son significativas.

1.2.2. Cálculo de la amplitud

En algunos estudios se ha considerado la amplitud pico a pico de P50 (en relación a Nb) mientras que en otros se utiliza la medida del pico a línea de base. Arnfred et al. (2001a) utilizaron ambas medidas para obtener los índices Qr y observaron que existía consistencia entre ellas, pues ambos índices revelaron un efecto *gating out* en personas sanas. Por el contrario, el estudio de Arnfred y Chen (2004) sugiere cierta inconsistencia entre ambas medidas, puesto que Qr obtenido a partir de la amplitud pico a pico no diferenció entre esquizofrénicos y controles, mientras que con las medidas a línea base sí había diferencias entre los grupos.

En 2009, Boutros et al. hicieron una investigación utilizando amplitudes calculadas pico a pico y pico a línea de base para comparar personas sanas y pacientes con esquizofrenia. Considerando los resultados medios de 4 días de registro, observaron que los únicos índices que diferenciaban entre los grupos eran P50Qr y P50Qd medidos del pico hasta la línea de base, mientras que si esos mismos índices eran calculados con la amplitud pico a pico no aparecían estos resultados.

A pesar de que la amplitud del componente P50 se ha medido tradicionalmente pico a pico, algunos autores consideran que este método es menos consistente al depender de diversos componentes de los PEs (Picton et al., 1974; Chiappa, 1997; Cardenas, Gerson y Fein, 1993). Además, la fiabilidad de la amplitud P50 pico a pico ha sido más baja comparada con la de pico a línea de base (Cardenas et al., 1993; Smith, Boutros y Schwarzkopf, 1994).

En 2008, Boutros señala que la pequeña amplitud de P50, especialmente en respuesta al S2, hace a este componente muy susceptible a contaminación por ruido. Para paliar este problema, los autores proponen utilizar una amplitud del pico, con respecto a la negatividad anterior, de al menos $0.5 \mu V$. Este autor señala también que para evitar equívocos en la identificación del componente, se debería identificar P50 en al menos dos canales adicionales a Cz. No obstante, la adopción de esos criterios determinaron que casi 25% de los sujetos fuesen excluidos en la investigación de Boutros et al. (2009).

Considerando que una de las formas de caracterizar la respuesta evocada es mediante picos individuales alrededor de latencias precisas (p.e. P50, N1, P2), algunos autores (Blumenfeld y Clementz, 2001; Clementz y Blumenfeld, 2001; Johannesen et al., 2005) han comparado esa estrategia con la de bandas de frecuencias específicas para evaluar diferencias en modulación sensorial entre pacientes esquizofrénicos y personas sanas. Esta segunda estrategia considera que la información está contenida en una banda de frecuencia particular más que en una latencia y amplitud precisa. Las frecuencias son divididas en altas (banda gamma) que van de 20 hasta 50 Hz y bajas (banda de baja frecuencia) que van de 1 hasta 20 Hz. Los autores observaron que en ambas bandas de frecuencia aparecía una deflexión positiva en una latencia de 50 ms después de la presentación del estímulo, pero constataron diferencias entre las bandas.

Otra alternativa para la identificación de los potenciales evocados que no pasa necesariamente por el método tradicional de la identificación de las mayores amplitudes dentro de la latencia del componente es el análisis de componentes principales (ACP). El ACP es un análisis de “factores” que, a partir de combinaciones lineales, transforma un gran número de variables originales en un número más reducido de variables no relacionadas que explican la variación de los datos disminuyendo la participación subjetiva del investigador (Dancey y Reidy, 2006; Clark y Ma’ayan, 2011). Se utiliza cuando se supone que un pequeño número de “factores” es el que explica el conjunto de variables observadas (Dancey y Reidy, 2006). Según Carrol et al. (2008), el ACP minimiza las distorsiones de las evaluaciones convencionales de los PEs y, además, por integrar los datos registrados en diferentes canales, se aumenta la razón señal-ruido de un único canal eliminando el riesgo del investigador de seleccionar canales que no aporten los mejores datos de un PE para diferentes grupos estudiados. El ACP ha mostrado ser una herramienta heurística para superar las limitaciones de las mediciones tradicionales de los PEs al ser utilizado como un método lineal eficaz de reducción de los datos multivariados (Picton et al., 2000; Kayser y Tenke, 2003; Dien, Beal y Berg, 2005). Algunos estudios como el de Clementz y Blumenfeld (2001), Carrol et al. (2008), Johannesen et al. (2008) y Bak et al. (2011) utilizan el ACP en el análisis de sus datos.

Los componentes principales pueden ser obtenidos a partir de una matriz de covarianza o de correlación. De un modo sintético, la matriz de correlación se utiliza cuando las variables son medidas en unidades distintas y se quiere ignorar las diferencias entre las varianzas. La matriz de covarianza es apropiada cuando las variables tienen las mismas unidades de medida y la diferencia entre sus varianzas contribuye a la interpretación (Quinn y Keought, 2002). Otro aspecto importante en el análisis de componentes principales es la rotación. Dien (2010) explica que la rotación es un metodo de traducción del conjunto de datos en conjuntos de combinaciones lineales matemáticamente equivalentes que son más sencillas y más fácilmente interpretables. En 2005, Dien, Beal y Berg afirmaron que la rotación Promax presentaba resultados de P300 más adecuados en comparación con la rotación Varimax.

El estudio de Clementz y Blumenfeld (2001) comparó la modulación sensorial de P50 y N1 de pacientes esquizofrénicos con la modulación de personas sanas mediante el ACP. A partir de la información de los 19 canales de registro en toda la ventana temporal, calcularon una matriz de covarianza y el ACP, identificando P50 (filtro de 10 hasta 50 Hz) y N1 (filtro de 1 hasta 20 Hz). Carrol et al. (2008) explican con más detalles el análisis hecho con ACP en su investigación con 130 pares de clicks (ISI = 500 ms, ITI = 7-11 seg, estímulo con duración de 3 ms y 81 dB) utilizados para evaluar la modulación sensorial en pacientes bipolares. A partir de la información de los 29 canales, se calculó una matriz de covarianza, con rotación Promax, y se consideró el factor que más varianza explicaba. Identificaron un primer factor que explicaba aproximadamente el 77% de la varianza (los otros no explicaban más que 10% de la varianza restante), que fue el empleado para calcular las amplitudes al S1 y S2 en una banda de frecuencia alta y en una banda baja.

1.2.3. Efecto de la duración de los estímulos

En una investigación con ratones, Boutros et al. (1997) variaron la duración del estímulo (de 2, 5 y 8 ms) y encontraron que esta variable no afectaba al grado de atenuación de la amplitud de N40 (equivalente al P50 en humanos) al S2. En un estudio de meta-análisis conducido por Bramon et al. (2004) se concluyó que la duración del click tampoco tenía un efecto importante en los resultados sobre déficits en P50 en esquizofrenia.

1.2.4. Frecuencia de los sonidos

Boutros et al. (1997) compararon los efectos de la variación sistemática de las frecuencias (1000, 2000 o 3000 Hz) de estímulos auditivos pareados idénticos, manteniendo constante el intervalo entre estímulos (ISI). No constataron ninguna diferencia estadísticamente significativa ni en amplitudes a S1 y S2, ni en el nivel de atenuación de la amplitud del N40 para la respuesta S2 utilizando las fórmulas Qr y Qd.

Utilizando pares de estímulos no idénticos, en esa misma investigación se estudió el efecto de un incremento (1500 Hz) o decremento (1000 Hz) en la frecuencia de S2, comparado con S1, en la modulación sensorial. Se observó que el aumento de la frecuencia en S2 (de 1000 para 1500 Hz) provocó un efecto *gating in*, con índices Qr igual a 1.16 ± 0.67 y Qd 3.0 ± 0.25 . También se verificó el efecto del cambio del estímulo en un paradigma de series, donde el último estímulo podía variar su frecuencia (1000 o 1500 Hz) en relación a la de los estímulos antecedentes (1500 o 1000 Hz inversamente). Cuando el último estímulo (Sn) tenía una frecuencia superior (1500 Hz) a los demás (1000 Hz), presentó un aumento del 85,9% comparado con la amplitud media de los otros estímulos.

En una investigación con 22 personas sanas, Boutros y Belger (1999) defienden que la modulación sensorial de P50 es sensible al cambio estimular, más que a los parámetros de los estímulos en sí. Indicaron que el *gating in* ocurre porque

el 2º estímulo es discrepante y no tanto por su naturaleza, puesto que no observaron diferencias cuando el S2, distinto en frecuencia, era de 1500 Hz o de 500 Hz.

1.2.5. Efecto de la intensidad de los estímulos

Boutros et al. (1997) compararon los efectos de la variación de la intensidad (75 dB, 85 dB o 95 dB) en pares idénticos en ratones. No se constató ninguna diferencia ni en las razones Qr o Qd, ni en las amplitudes del N40 para S1 y S2.

Por el contrario, Griffith et al. (1995) encontraron que el aumento de intensidad provocaba aumentos en la amplitud del P50 al S1, mientras que en respuesta al S2 había cambios inconsistentes. Las personas sanas mostraron incrementos de la amplitud S2 ante aumentos de intensidad, mientras que en pacientes esquizofrénicos se observó lo contrario.

La manipulación de la intensidad del estímulo auditivo fue investigada sistemáticamente por Ninomiya et al. (2000) utilizando un paradigma de presentación repetida de los estímulos y solicitando que el sujeto los contara. Los autores crearon dos condiciones: una en que el estímulo tenía siempre una frecuencia de 880 Hz (estímulos puros) y otra condición con estímulos de frecuencias mezcladas de 650, 880, 1210 o 1440 Hz (estímulos mixtos). En ambas condiciones los estímulos podían tener intensidades de 55, 70, 85 o 100 dB.

Los resultados mostraron que la amplitud del componente P50 auditivo no difirió de forma significativa para los estímulos puros y mixtos. Para ambos, la amplitud del componente aumentó con el incremento de la intensidad del estímulo hasta los 85 dB. Sin embargo, a 100 dB la amplitud del P50 disminuyó de forma significativa ($p < 0.05$ y $p < 0.001$, en la comparación con estímulos de 70 y 85 dB respectivamente). Aunque los autores no utilizan un paradigma de estímulos pareados, concluyen que la disminución de P50 a 100 dB podría reflejar un fenómeno de modulación sensorial activado por altas intensidades.

El estudio metanalítico hecho por Wilde et al. (2007) encontró que estímulos con intensidades más altas se relacionaron con un menor capacidad inhibitoria de P50Qr en grupos controles (mayores Qr) ($r= 0.57$; $p<0.01$) y con una mayor capacidad inhibitoria en pacientes esquizofrénicos (menores Qr) ($r= -0.36$; $p= n.s.$). A partir de estos resultados, Wilde et al. (2007) consideran que la intensidad de los estímulos influye en los resultados y sugieren el empleo de una intensidad óptima entre 85 y 90 dB. Eso correspondería, según ellos, a la recomendación hecha en 1995 por Griffith et al. de utilizar estímulos de 15 dB por encima del umbral auditivo del sujeto.

Sería interesante analizar cómo afectan los cambios en intensidad del estímulo en paradigmas que combinan pares de estímulos idénticos y no idénticos, algo que no se ha analizado sistemáticamente en la literatura.

1.2.6. Intervalo entre estímulos (ISI)

El ISI es un factor importante para determinar el grado de atenuación de la amplitud del S2 en paradigmas de estímulos auditivos pareados. En 1999, utilizando estímulos en serie, Boutros y Belger encontraron resultados que no evidencian diferencias en la supresión de la amplitud al segundo estímulo utilizando ISIs de 0.5 seg. o de 2 seg.. Ellos afirman que, de todos modos, es importante replicar estos resultados antes de sacar conclusiones fisiológicas a partir de ellos.

Por otro lado, Dolu et al. (2001) realizaron una revisión de publicaciones relacionados con el tema y apuntaron que Fruhstorfer, Soveri y Jarvilehto (1970), Finkenzeller y Keidel (1975) y Chapman et al. (1981) indicaban que los ISIs más adecuados serían aquellos menores que 1 segundo.

Al comparar ISIs de 250, 500, 750 y 1000 ms en personas sanas (Figura 7), Dolu et al. (2001) obtuvieron Qr de 0.03 y 0.37 para ISIs de 250 y 500 ms respectivamente, indicando una casi completa supresión de la amplitud de P50 de S2 con el ISI de 250. De hecho, ISIs menores que 150 ms hacen que el primer estímulo llegue a inhibir completamente la respuesta evocada del estímulo siguiente

(Zhongguo et al., 2005). Por el contrario, con ISIs de 750 y 1000 ms, el Qr fue de 1.14 y 0.92, respectivamente, indicando un menor efecto de filtrado sensorial. Sus resultados han sugerido que los mecanismos responsables de este fenómeno de filtrado son activados óptimamente en una latencia de 500 ms después de la presentación del estímulo (Dolu et al., 2001).

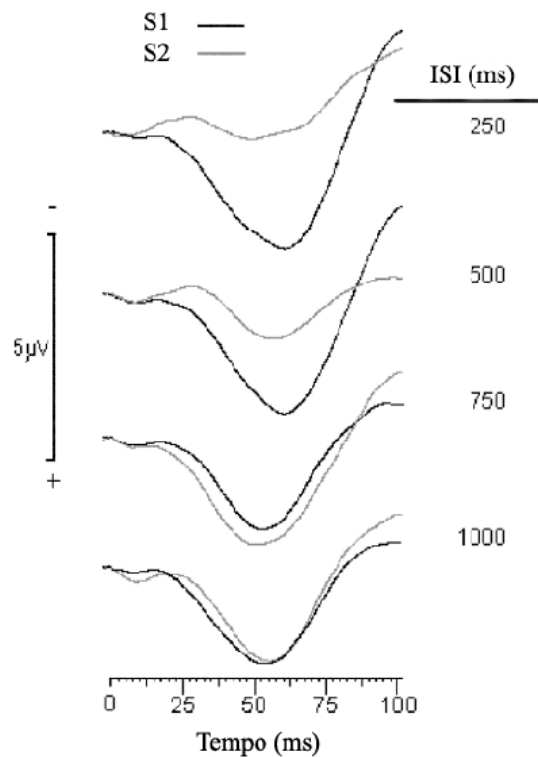


Figura 7 – Modulación de P50 para ISIs de 250, 500, 750 y 1000 ms.
Fuente: Dolu et al. (2001), modificado.

Nagamoto et al. (1989) compararon la influencia de distintos ISIs (75, 150 y 500 ms) entre esquizofrénicos y personas sanas. Mientras que el grupo control presentó *gating out* en los tres ISIs, los esquizofrénicos presentaron baja capacidad inhibitoria en S2 con ISIs de 150 y 500 ms y una modulación sensorial normal con ISI de 75 ms. En 1991, Nagamoto et al. compararon 13 personas sanas y 14 pacientes esquizofrénicos. Los autores confirmaron que el *sensory gating* era normal para los pacientes también con ISIs de 100 ms mientras que se han constatado anomalías en ese grupo cuando el ISI fue de 500 ms. Esos resultados indican que el déficit en la

modulación sensorial en pacientes esquizofrénicos podría estar limitado a un ISI específico.

Según Adler et al. (1998), existe evidencia empírica de que el déficit en la modulación sensorial de P50 aparece óptimamente con un intervalo de 500 ms, dato al que se ha llegado con observaciones sistemáticas utilizando intervalos entre estímulos de 75 hasta 8.000 ms. Estudios más recientes como el de Bak et al. (2011) reafirman que el ISI de 500 ms es el que mejor permite que se observe la modulación sensorial del P50.

En conjunto, los datos evidencian que el ISI de 500 ms parece ser el más adecuado para mostrar un efecto de modulación sensorial en poblaciones normales y su deficiencia en poblaciones de pacientes esquizofrénicos.

1.2.7. Intervalo entre pares de estímulos (ITI)

Adler et al. (1982) afirman que el intervalo entre pares de estímulos adecuado para analizar la modulación sensorial de P50 está comprendido entre 8 y 12 segundos. Un ITI inferior a 6 segundos genera influencias de la amplitud de un par en la del siguiente. Un intervalo que supere los 8 segundos no aumenta la amplitud del P50. Como afirman Zouridakis y Boutros (1992), repetir los pares cada 8 segundos permite que la red neuronal se recupere y genere una nueva respuesta al estímulo siguiente.

1.2.8. Influencia de la atención

Considerando que el componente P50 es pre-atencional, algunos autores han estudiado si efectivamente este componente no está afectado por la manipulación de la atención. Esto se ha realizado mediante dos tipos de estrategias, la atención selectiva a uno de los estímulos del par o a ambos, y el desvío de la atención, mediante técnicas de distracción.

Jerger et al. (1992) analizaron el efecto de la atención utilizando cuatro tipos de estímulos: estímulos únicos de intensidad moderada, estímulos únicos de intensidad alta, pares de estímulos de intensidad moderada y pares de intensidad alta. Investigaron cómo la atención selectiva, dirigida al S1 (determinar la intensidad de los estímulos – tarea 1) o al S2 (determinar la presencia de estímulos pareados – tarea 2) alteraba los componentes P50 y N1. Concluyeron que la amplitud del P50 no era sensible a la atención pues tuvo una reducción de 51.4% en el segundo estímulo cuando la atención fue dirigida al S1 y una reducción de 52.4% también en el segundo estímulo cuando era dirigida al S2. En contrapartida, la amplitud del N1 fue afectada por la manipulación de la atención pues disminuyó para S2 cuando se requería discriminar las intensidades de los estímulos (i.e. atender al S1) y aumentó cuando se pedía identificar la presencia del segundo estímulo (i.e. atender al S2) (ver Figura 8).

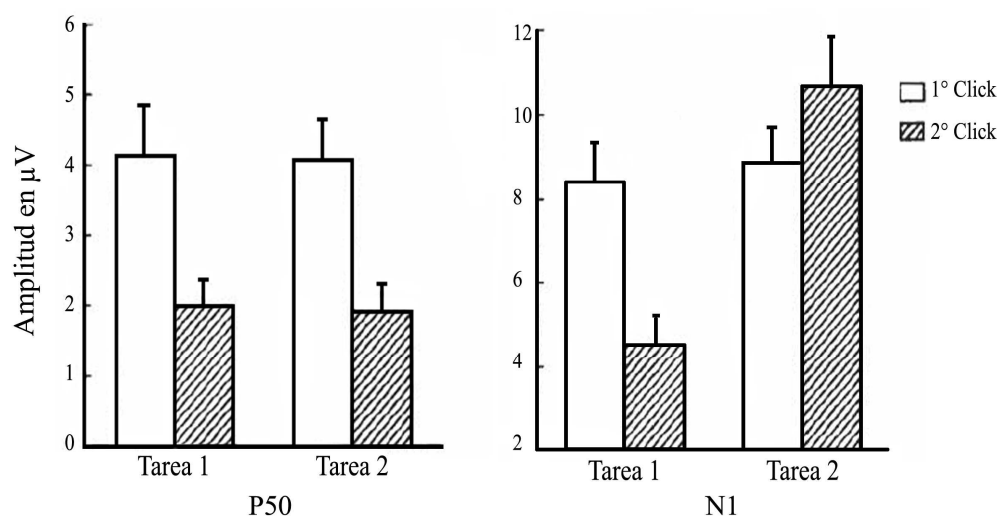


Figura 8 – Efectos de la manipulación de la atención en la amplitud de P50 y en la amplitud de N1.

Fuente: Jerger et al. (1992), modificado.

Resultados contrarios a estos fueron encontrados por Guterman, Josiassen y Bashore. (1992) que utilizaron cuatro condiciones distintas. La primera condición era la escucha pasiva del tradicional paradigma de estímulos auditivos pareados idénticos. En la segunda condición, utilizada para evaluar la influencia de la

discriminación de un estímulo sobre la amplitud de P50, el S2 podía tener una de dos frecuencias sugeridas y los sujetos tenían que contar una e ignorar la otra. En la tercera condición el sujeto tenía que presionar un botón en la ocurrencia del S2. Esa tarea fue empleada para evaluar la influencia de una respuesta motora sobre la amplitud del componente. Por fin, en la cuarta se pedía al sujeto que discriminase entre dos posibles tipos de S2 presionando un botón cuando el estímulo designado apareciese. El objetivo de esa tarea era evaluar el efecto de la discriminación del estímulo y de la respuesta motora sobre la amplitud de P50. Sus resultados mostraron que en la condición pasiva se produjo una supresión de la amplitud del P50 en respuesta al S2. Por lo contrario, en las condiciones que implicaban atención no había tal reducción: en la condición 2 (contar) se observó una menor amplitud de P50 en respuesta al S1 y una mayor amplitud de P50 en repuesta al S2 en comparación con la primera condición y en las condiciones 3 y 4 (tarea motora) la magnitud de la reducción de S2 en comparación con S1 estaba disminuida.

Con el objetivo de clarificar los resultados contradictorios de Jerger et al. (1992) y Guterman et al. (1992), White y Yee (1997) realizaron un experimento evaluando la participación de la atención selectiva, dirigida al S1 o al S2, en el P50 *sensory gating*. Para eso intentaron replicar el estudio de Jerger et al. (1992), con algunas modificaciones en su paradigma. En vez de contar la aparición de pares de estímulos o los cambios en intensidad de éstos, pedían a los sujetos realizar una respuesta motora asociada a la discriminación. Es decir, en una tarea (de intensidad) los participantes debían presionasen un botón al detectar un estímulo de alta intensidad y en la otra (de número de estímulos) debían dar respuesta cuando identificaban un par de estímulos.

Los resultados revelaron una supresión de la amplitud del componente P50 al segundo estímulo del par comparada con la amplitud al primero en las dos tareas, confirmando los resultados de Jerger et al. (1992) que afirmaban que la supresión de la amplitud del P50 no está ligada al cambio de la atención. Por el contrario, se mostró que el N1 sí es sensible a la manipulación de la atención. La amplitud del N1 no difirió entre el primer y el segundo estímulos del par cuando la atención estaba dirigida a S2 (tarea de números) pero hubo atenuación de N1 al segundo estímulo en

la tarea pasiva o cuando el sujeto atendía al cambio de intensidad (atención centrada en el S1) (ver Figura 9).

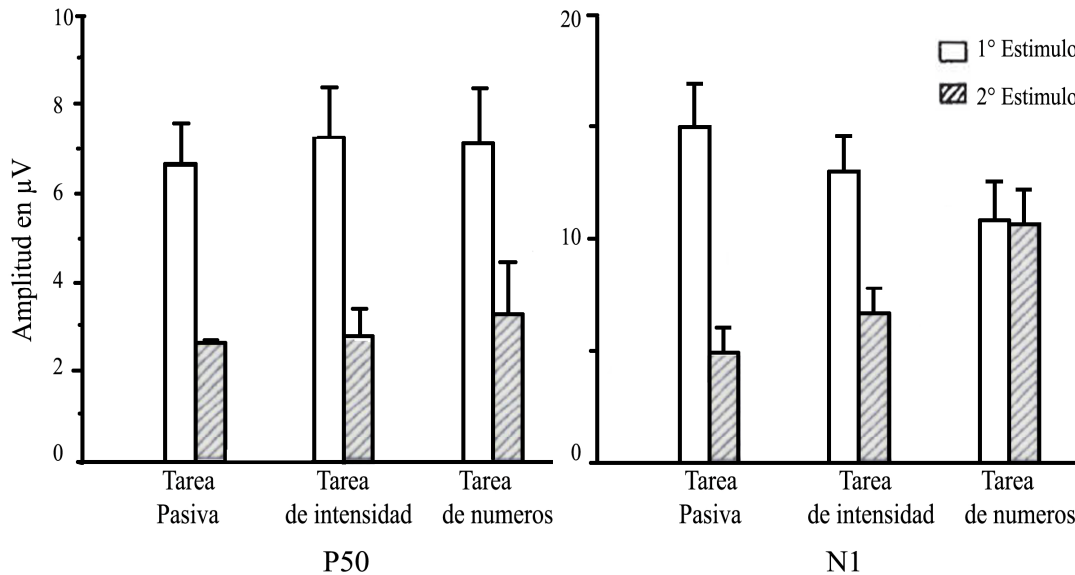


Figura 9 – Efectos de la manipulación de la atención en la amplitud de P50 y de N1 en respuesta al primer y al segundo estímulo. Tarea de intensidad: atención dirigida al S1; tarea de números, atención dirigida al S2. Fuente: White y Yee (1997), modificado.

Kho et al. (2003) evaluaron la influencia de la atención selectiva sobre P50 en tres condiciones distintas: escucha pasiva de los estímulos auditivos pareados, atención dirigida (consistente en contar el número de estímulos presentados) y distracción (realización simultánea de una tarea de retención de dígitos inversa). Sus resultados, de acuerdo con los de White y Yee (1997), comprobaron que el P50 *sensory gating* no estaba afectado por la atención dirigida ni por la distracción mientras que el componente N1 fue mayor en la condición que requería su atención, aunque esto no afectó a su modulación sensorial.

Con respecto al efecto del desvío de la atención, White y Yee (1997) estudiaron cómo la resolución simultánea de problemas matemáticos afectaba a la supresión del P50 ante pares de estímulos auditivos que debían ser ignorados. Esta tarea podía ser realizada en silencio o de forma oral de tal manera que en el segundo

caso los resultados eran controlados sirviendo como forma de presión al sujeto. Como control, fue aplicada una condición de escucha pasiva.

Los resultados revelaron que en todas las condiciones hubo una reducción en la amplitud de P50 en respuesta al S2. Sin embargo, cuando la tarea se realizaba en voz alta, la modulación sensorial de P50 se redujo con respecto a las condiciones pasiva y en silencio debido a una reducción en la amplitud de S1. Es decir, parece que la amplitud del componente P50 es sensible al desvío de la atención ligada a una situación psicológicamente estresante que, en ese experimento, fue la tarea oral. Los resultados del componente N1 fueron similares a los del P50 pues también hubo una reducción de la modulación sensorial de N1 en la tarea de cálculos matemáticos en voz alta debido a una disminución de la amplitud del primer estímulo. La diferencia entre los resultados obtenidos en la tarea de cálculos matemáticos en silencio y en voz alta sugiere que el impacto del estrés y de la ansiedad en la amplitud y en la modulación sensorial de P50 puede depender del agente estresante (White y Yee, 1997).

Más recientemente, Rosburg et al. (2009) analizaron la modulación sensorial de P50 y N1 con registros en superficie e intracraneales en pacientes epilépticos y en personas con tumores. En la investigación había dos condiciones, una de atender (100 clicks pareados y 10 clicks no pareados fueron mezclados y los participantes tenían que contar silenciosamente cada uno de ellos) y otra de no atender a los estímulos (los participantes oían 100 pares de clicks mientras veían una película). En los registros de superficie, encontraron un efecto de la atención sobre la amplitud⁸ de N1 en respuesta al 2º estímulo y, en los registros intracraneales, encontraron un efecto significativo de la repetición del estímulo vs. la atención en la amplitud⁹ de N1. Es decir, los registros intracraneales evidenciaron que N1 tuvo mayores amplitudes en respuesta al S1 y menores amplitudes en respuesta al S2 en la condición de atender en comparación con la condición de no atender. En

⁸ Al calcular la amplitud media.

⁹ Al calcular la amplitud de pico.

contrapartida, la amplitud de P50 y el P50Qr no se vieron afectados por la manipulación de la atención.

En 2010, Yee et al. emplearon un paradigma de atención pasiva con pares de estímulos con intensidad alta (90 dB) y dos condiciones de atención dirigida, una dirigida al S1 (presionar un botón al detectar cambios de intensidad) y otra dirigida al S2 (presionar al detectar su presencia). Los paradigmas de atención dirigida estaban compuestos por pares de estímulos de intensidad moderada (80 dB), estímulos aislados de intensidad moderada, pares de estímulos de intensidad alta (90 dB) y estímulos de intensidad alta (duración de 3 ms, ISI 500 ms, ITI 9-11 seg.). Participaron en el experimento 28 personas sanas y 28 pacientes esquizofrénicos (12 crónicos y 16 de inicio recientes). En la condición de atención pasiva, hubo una diferencia significativa entre la modulación sensorial, calculada con Qr, de los pacientes esquizofrénicos crónicos y de las personas sanas. En las tareas de atención dirigida, bien al S1 o al S2, no se constató ninguna diferencia entre los grupos, observándose que la tarea de atención dirigida al S2 provocaba un cambio en los Qr, en comparación con la condición de atención pasiva, en los 3 grupos (Figura 10).

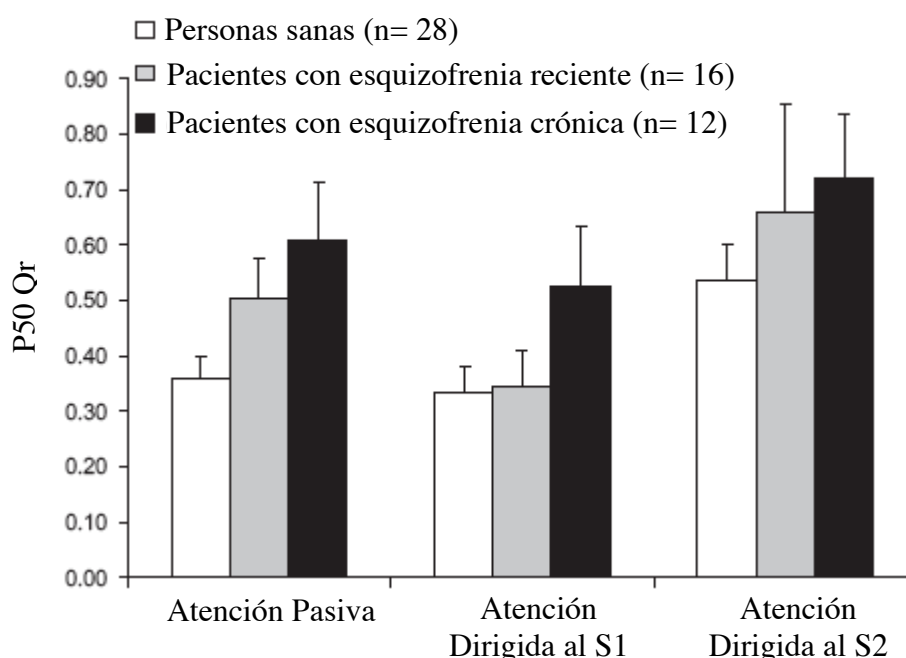


Figura 10 – Media de la supresión de P50 calculada con Qr.
Fuente: Yee et al. (2010), modificado.

Como puede apreciarse, aun no queda claro en qué medida la modulación sensorial de P50 y N1 representan el mismo proceso inhibitorio. Además existen discrepancias con respecto a la influencia de la atención en la modulación sensorial del P50, un aspecto esencial que sin duda requiere más investigación.

1.2.9. Influencia del género y de la maduración

Algunas investigaciones señalan la posible influencia del género en la modulación sensorial. En 1996, Hetrick et al. utilizaron un paradigma de estímulos pareados en 30 mujeres y 30 hombres sanos que tenían entre 18 y 38 años. Sus resultados indicaron una diferencia significativa entre las amplitudes de P50 a los segundos estímulos (mujeres= 2.12 ± 1.37 SD; hombres= 1.30 ± 1.46 SD; $t = -2.24$; $p = 0.03$). Los autores constataron también que las mujeres presentaron mayores razones ($S1/S2 \times 100$), es decir, peores supresiones que los hombres, aunque en este caso la diferencia no fue significativa ($p = 0.08$). En sus resultados, de los 8 sujetos que tuvieron sus razones próximas a cero, 7 eran hombres y, de los 18 sujetos que tuvieron sus razones por debajo de 20 (supresión de 80%), 13 eran hombres. Por otro lado, 6 de los 7 participantes con razones mayores que 90 (baja modulación sensorial) eran mujeres. En línea con los resultados obtenidos para P50, Hetrick et al. (1996) también encontraron diferencias significativas entre los géneros en la amplitud de N1 al segundo estímulo y en la razón $S1/S2$. En esa investigación, la diferencia significativa en el S2 entre hombres y mujeres tanto para P50 como para N1 hizo que los autores planteasen que el mecanismo inhibitorio activado por el S2 puede ser diferente entre ambos sexos.

En esta línea, Fuerst, Gallinat y Boutros (2007) encontraron una influencia del género no solamente en el P50Qd sino también en el N1Qd y en el P2Qd. Para los tres componentes, los hombres tenían puntuaciones más elevadas que las mujeres, indicando una mayor supresión para los primeros.

En 2005, White, Kanazawa y Yee evaluaron la diferencia entre hombres y mujeres en P50 en una situación de estrés. Los participantes tenían que resolver

sustracciones lo más rápido posible mientras oían los pares de clicks. Los resultados indicaron que en una situación sin estrés, las mujeres tenían mayores amplitudes de P50 en respuesta al primer clic que los hombres. En una situación de estrés, la amplitud de P50 en respuesta al primer clic era comparable entre hombres y mujeres mientras que, en respuesta al segundo clic, las mujeres tuvieron amplitudes significativamente mayores. A diferencia de los hombres, la modulación sensorial de P50 en las mujeres era diferente en la situación de estrés en comparación con la de no estrés (Figura 11). Esos resultados sugieren que el impacto fisiológico del estrés en la supresión de la P50 es mayor en mujeres que en hombres. El componente N1 también indicó una modulación diferente en una situación estresante aunque no se encontraron diferencias entre los géneros para ese componente.

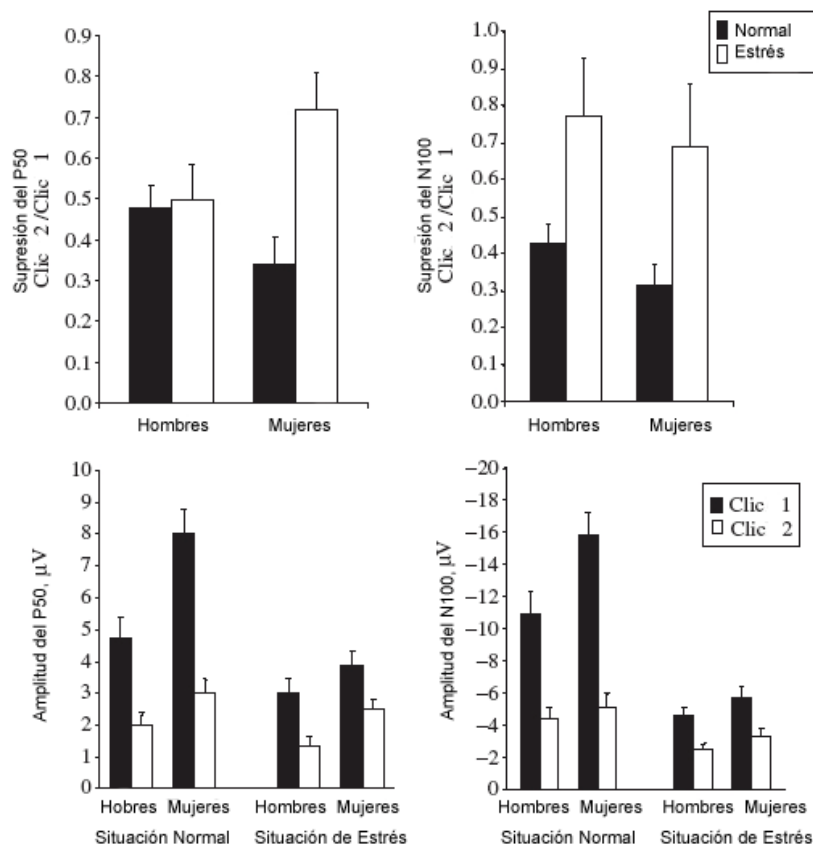


Figura 11 – Diferencias de género en la supresión de P50 y de N1.

Las mujeres muestran diferencias significativas entre la condición de estrés y no estrés en la supresión de P50 y en la amplitud de este componente al primer estímulo, hecho que no se encuentra en los hombres. En contraste, tanto las mujeres como los hombres mostraron una diferencia significativa en la supresión de N1 y en la reducción de la amplitud de N1 al primer estímulo en la condición de estrés. Fuente: White, Kanazawa y Yee (2005), modificado.

Además del género, también se ha estudiado el efecto de la maduración en la modulación sensorial de P50. En 1996, Myles-Worsley et al. compararon la modulación sensorial de 127 personas que fueron categorizadas por edad (4 grupos: 10-14 años, 15-19 años, 20-29 años y 30-39 años). Ni el índice Qr calculado para P50 ni tampoco la amplitud del S1 presentaron diferencias entre los grupos (Tabla 6). Al comparar el Qr de los jóvenes en desarrollo (10-19 años) con el Qr de los adultos (20-39 años), los autores percibieron que el 9,9% de los adultos y el 13,6% de los jóvenes tenían supresiones mayores que 50% (cifras superiores a las encontradas por Siegel et al. (1984), que informó de supresiones del 50% sólo para 10% de los adultos de 20 años o más años). Al contrario que en los estudios mencionados anteriormente, en éste no se constataron diferencias entre los géneros.

Tabla 6 – Valores (medias $\pm$ desv. típicas) de las amplitudes para el primer (S1) y de las razones (en porcentaje) para cada grupo de edad.

	Amplitud del S1 (μ)	P50 Qr (%)
10-14 años (n= 29)	5.27 $\pm$ 0.53	22.48 $\pm$ 3.74
15-19 años (n= 37)	4.28 $\pm$ 0.36	31.03 $\pm$ 3.54
20-29 años (n= 38)	5.43 $\pm$ 0.61	25.95 $\pm$ 5.16
30-39 años (n= 23)	5.62 $\pm$ 0.73	22.04 $\pm$ 3.95
Muestra total (n= 127)	5.09 $\pm$ 0.28	25.93 $\pm$ 2.16

Fuente: Myles-Worsley et al. (1996), modificado.

Un estudio más reciente de Brinkman y Stauder (2007) reiteró que los niños a partir de los 8 años ya tienen una capacidad moduladora equivalente a un adulto. Estos autores consideraron cuatro grupos de edad (5-7 años, 8-9 años, 10-12 años y

18-29 años), y sólo encontraron diferencias significativas en P50Qd y P50Qr¹⁰ entre el grupo más joven, que tenía una inhibición menor, y los otros tres grupos de edad ($p < .05$; Tabla 7; Figura 12). En línea con el estudio de Myles et al. (1996), no se constató un efecto significativo del género.

Tabla 7 – Valores (medias $\pm$ desv. típicas) de la modulación sensorial de P50 calculada utilizando la diferencia (Qd) y la razón en porcentaje (Qr%) en Cz para cada grupo de edad.

	5-7 AÑOS (N= 26)	8-9 AÑOS (N= 26)	10-12 AÑOS (N= 29)	18-29 AÑOS (N= 31)
Qd	0.2 $\pm$ 1.6	1.3 $\pm$ 1.6	1.6 $\pm$ 1.4	1.5 $\pm$ 1.3
Qr (%)	114.1 $\pm$ 79.8	77.3 $\pm$ 34.6	71.6 $\pm$ 23.5	72.3 $\pm$ 29.6

Fuente: Brinkman y Stauder (2007), modificado.

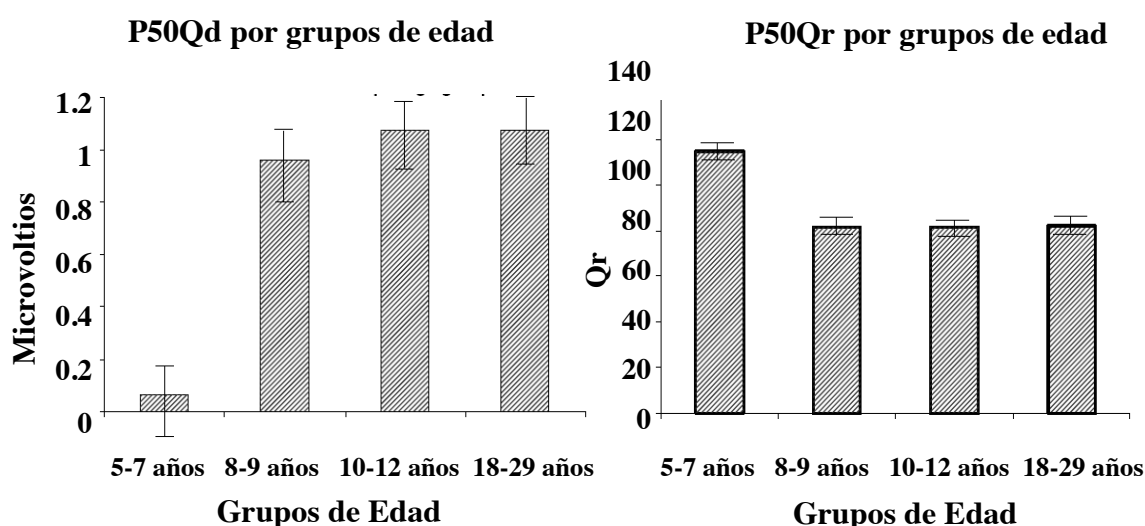


Figura 12 – Valores medios de P50Qd, de P50Qr y de sus respectivas barras de error para cada grupo de edad de los 4 electrodos combinados (Fz, Pz, Cz, Oz).

Fuente: Brinkman y Stauder (2007), modificado.

Dividiendo los participantes de su investigación en grupos de adultos (18 adultos sanos con 20-55 años) y de niños (25 sanos y 28 con trastorno de

¹⁰ Los índices P50Qd y P50Qr fueron calculados a partir de amplitudes medidas del pico hasta la línea de base.

procesamiento sensorial – SPD¹¹ con 5-12 años), Davies et al. (2009) encontraron diferencias entre sus modulaciones sensoriales. Utilizando un paradigma de estímulos pareados (120 pares de clicks, duración de 3 ms, ISI 500 ms, ITI 10 seg.), el ANOVA indicó una diferencia significativa entre el P50Qr de los tres grupos. El valor del índice Qr fue más pequeño en el grupo de adultos (indicando una mayor supresión) que en el grupo de niños (mezclando los niños sin SPD y con SPD). Además, el grupo de niños sin SPD mostró un Qr más pequeño que los niños con SPD (Tabla 8). La correlación de Pearson y análisis posteriores indicaron que la edad estaba correlacionada de manera significativa con el P50Qr de los niños sanos ($r = -0.60$, $p = 0.001$). Los autores defienden que existe un proceso de maduración de la modulación sensorial del P50 en niños con desarrollo normal y que éstos tienen una mayor capacidad inhibitoria que niños con SPD.

Tabla 8 – Valores (medias $\pm$ desv. típicas) de la modulación sensorial de P50 calculada utilizando la razón (Qr) y amplitudes de P50 al primer (S1) y segundo (S2) estímulo para los tres grupos estudiados (Adultos, Niños sin SPD, Niños con SPD).

P50	Qr	Amplitud de S1 (μ V)	Amplitud de S2 (μ V)
Adultos	0.46 ± 0.16	6.28 ± 2.63	2.74 ± 1.41
Niños sin SPD	0.58 ± 0.31	5.04 ± 2.44	2.67 ± 1.37
Niños con SPD	0.77 ± 0.42	4.96 ± 2.28	3.16 ± 1.33

Fuente: Davies et al. (2009), modificado.

Con el objetivo de examinar los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, Gmehlin et al. (2011) compararon la capacidad de inhibir la información auditiva repetida a nivel del P50, N1 y del P2 en 17 jóvenes (edad: 26 ± 5 años) y 17 ancianos (edad: 72 ± 5 años). Para eso, utilizaron 130 pares de cliks

¹¹ Sensory Processing Disorder (SPD) es una disfunción neurológica también denominada Disfunción de Integración Sensorial que está relacionada con un trastorno cerebral que afecta la manera del individuo de interpretar y organizar las sensaciones.

idénticos (duración 0.04 ms, ISI 500 ms y ITI de 9 hasta 10 seg.). Se utilizó la amplitud pico a pico y se calculó la modulación sensorial con Qr. El análisis de varianza no mostró ningún efecto de la edad sobre la modulación de P50 y N1. Es decir, parece que la capacidad de inhibir una información auditiva repetida en los primeros 100 ms está bien preservada en el envejecimiento. Se encontró un pequeño efecto de la edad sobre la modulación de P2 que no permite afirmar de manera concluyente que los ancianos tienen una menor capacidad moduladora para ese componente.

1.3. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DEL P50

1.3.1. Esquizofrenia

En 1987, Freedman et al. publicaron el relato de una madre describiendo su hijo que era esquizofrénico:

« If he isn't hallucinating, his hearing is different when he's ill. One of the first things we notice when he's deteriorating is his heightened sense of hearing. He cannot filter out anything. He hears each and every sound around him with equal intensity. He hears the sounds from the street, in the yard, and in the house, and they are all much louder than normal. »¹² (Anónimo, 1985, p.1 apud Freedman et al., 1987)

Los pacientes esquizofrénicos se han caracterizado, especialmente en el inicio de su enfermedad, por su hipervigilancia e hipersensibilidad a la estimulación

¹² Si él no está alucinando, su audición es diferente cuando está enfermo. Una de las primeras cosas que notamos cuando está deteriorando es su elevado sentido del oído. No puede filtrar nada. Él escucha todos los sonidos a su alrededor con la misma intensidad. Oye los sonidos de la calle, en el patio, y en la casa, y todos ellos son mucho más fuertes de lo normal.

auditiva (Freedman et al., 1987). De hecho, algunos autores han propuesto que la sintomatología de los pacientes esquizofrénicos es secundaria a alteraciones en la percepción y la atención (Cameron, 1944; Chapman, Freeman y McGhie, 1959). Según esta teoría se ha postulado que el desorden del pensamiento y los delirios, característicos de la esquizofrenia, serían resultado de un defecto en el control selectivo-inhibitorio y la consiguiente “inundación” de la consciencia con las informaciones sensoriales entrantes (Arieti, 1955; Payne, Mattussek y George, 1959; McGhie y Chapman, 1961; Maher, McKean y McLaughlin, 1966; Bunney et al., 1999). De esa forma, el fenómeno del P50 *sensory gating* ha atraído gran interés en este campo de estudio y ha sido extensamente estudiado en esquizofrénicos. Un déficit en este fenómeno de modulación avalaría la teoría de un fallo en el procesamiento de la información como mecanismo causal de la sintomatología esquizofrénica (Freedman et al., 1983; Freedman et al., 1987; Freedman et al., 1996; Cadenhead et al., 2000).

Diversos estudios iniciales confirmaron que los pacientes esquizofrénicos tienen problemas a la hora de evaluar y filtrar estimulación repetida. Mientras que personas sanas presentan índices de *sensory gating* (Qr) comprendidos entre 0.14 y 0.51 (lo que indica una supresión entre el 86 y el 49%), los pacientes esquizofrénicos presentan Qr más elevados (entre 0.75 y 0.90), evidenciando supresiones de la amplitud del componente P50 inferiores al 25% (Adler et al., 1982; Freedman et al., 1983, Freedman et al., 1987; Nagamoto et al., 1989). A grandes rasgos, estos hallazgos sobre déficits en modulación sensorial del P50 se han confirmado en un buen número de trabajos posteriores (Clementz et al., 1998b; Jin et al., 1998; Boutros et al., 1999; Cadenhead y Braff, 1999; Cadenhead et al., 2000; Light et al., 2000; Blumenfeld y Clementz, 2001; Clementz y Blumenfeld, 2001; Freedman et al., 2002; Thoma et al., 2003; Adler et al., 2004; Bramon et al., 2004; Boutros et al., 2004; Myles-Worsley et al., 2004; Ringel et al., 2004; Adler et al., 2005; Chapelle et al., 2005; Johannesen et al., 2005; Arnfred, 2006; Wan, Crawford y Boutros, 2006).

En un estudio meta-analítico basado en las publicaciones entre 1994 y 2003, Bramon et al. (2004) trataron de determinar anomalías en amplitud y latencia del componente P50 para pacientes con esquizofrenia comparados con grupos de control.

Confirmaron que los esquizofrénicos tuvieron amplitudes medias (agrupando las amplitudes de S1 y S2) del P50 más elevadas que los sujetos sanos, y déficits significativos en los índices de modulación sensorial. Por el contrario, no encontraron diferencias significativas en la latencia del componente entre grupos.

No obstante, hay estudios discrepantes en este cuerpo de evidencias tan consistente, que ponen de manifiesto una gran variabilidad en los resultados. Por ejemplo, Kathman y Engel (1990) compararon la respuesta de 23 pacientes esquizofrénicos y 24 personas sanas a una secuencia aleatoria de 32 pares de clicks y 32 clicks solos (1.5 ms de duración y 90 dB). El Qr indicó una modulación de 73.0 % $\pm$ 8.3 para las personas sanas y 94.7 % $\pm$ 19.4 para pacientes esquizofrénicos. En realidad, estos resultados evidencian una baja capacidad inhibitoria en los dos grupos. El estudio de Arnfred et al. (2003) tampoco encontró diferencias entre 12 pacientes esquizofrénicos sin medicación y 24 personas sanas, pero contrariamente al estudio anterior, ambos grupos mostraron modulaciones adecuadas (con Qr de 0.32 y de 0.40, respectivamente). Johannesen et al. (2008) tampoco encontraron un efecto significativo del diagnóstico (personas sanas vs. pacientes con esquizofrenia) ni de la interacción del diagnóstico con el estímulo (S1 vs. S2) utilizando el análisis de componentes principales (ACP) para la identificación de P50 (Tabla 9). Más recientemente, Mazhari et al. (2011) no constataron diferencias significativas entre los resultados obtenidos para personas sanas y pacientes esquizofrénicos.

Tabla 9 – Valores (medias $\pm$ desv. típicas) de las amplitudes^a y de los Qd para los grupos de personas sanas y pacientes esquizofrénicos.

	Grupo control (n= 32)	Pacientes esquizofrénicos (n= 26)
	Medias	Medias
S1	2.07 $\pm$ 0.63	1.92 $\pm$ 0.59
S2	1.16 $\pm$ 0.69	1.22 $\pm$ 0.62
Qd	0.90 $\pm$ 0.72	0.71 $\pm$ 0.68

^a Los valores de las amplitudes no están en microvoltios (μ V) sino en unidades digitales arbitrarias derivadas del ACP. Fuente: Johannesen et al. (2008), modificado.

Como vemos, hay estudios que no confirman deficiencias en modulación sensorial en pacientes esquizofrénicos. Pero incluso, entre los que sí las encuentran, hay una gran variabilidad en cuánto a cuál es el factor que explica la deficiente modulación sensorial de los esquizofrénicos. Algunos atribuyen las deficiencias a una menor amplitud de P50 al S1; otros a una mayor amplitud al S2.

Clementz et al. (1998b) encontraron que los esquizofrénicos presentaban menor amplitud de componente P50 al S1 y mayor al S2 comparado con el grupo control. Los resultados obtenidos para el porcentaje de la supresión de la amplitud de S2 en comparación con la de S1 (40.6% en esquizofrénicos y 70.1% en el grupo control) y para la diferencia Qd (1.47 y 2.95, pacientes esquizofrénicos y personas sanas respectivamente), probaron que los esquizofrénicos tienen una baja capacidad para modular la respuesta al segundo estímulo.

No obstante, y con el mismo paradigma de estímulos idénticos, Clementz y Blumenfeld (2001) hicieron los análisis a partir de los registros en Cz y utilizando ACP (con todos los canales) y constataron que los grupos difieren en la amplitud del P50 en Cz en respuesta al S1 pero no al S2 a pesar de que la modulación sensorial ($[AS1-AS2]/AS1$) difiere entre los grupos siendo más bajas para el grupo de los pacientes con esquizofrenia (Tabla 10). Otros estudios como el de Johannesen et al. (2005) y de Jansen et al. (2010) replican estos resultados y afirman que la baja capacidad moduladora de pacientes esquizofrénicos es debida a una respuesta anormal al S1.

Tabla 10 – Valores de las amplitudes del primer (S1) y del según (S2) estímulo en microvoltios y sus desviaciones típicas, valores de la modulación sensorial calculada utilizando $[AS1-AS2]/AS1$, pruebas t calculados para P50 en Cz y utilizando el análisis de los componentes principales (ACP).

		PERSONAS SANAS	PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS	PRUEBAS-T*
Cz	S1	2.3 ± 0.8	1.8 ± 0.8	sig.
	S2	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.5	n.s.
	$[AS1-AS2]/AS1$	0.62 ± 0.24	0.52 ± 0.77	sig.
ACP	S1	2.6 ± 0.9	2.2 ± 1.0	sig.
	S2	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.8	n.s.
	$[AS1-AS2]/AS1$	0.47 ± 0.22	0.31 ± 0.25	sig.

*En ese artículo, se mencionó si hubo o no nivel de significación, pero no se aportaron los valores de significación. Fuente: Clementz y Blumenfeld (2001), modificado.

Freedman et al. (1987) y Clementz et al. (1997) constataron que la modulación sensorial de esquizofrénicos es probablemente baja debido a una baja supresión de la amplitud de P50 en respuesta al S2 en comparación con la respuesta al S1 que es normal. En estudios posteriores, aplicando un paradigma de estímulo auditivos pareados idénticos y en serie (cinco estímulos iguales), Boutros et al. (1999) también encontraron diferencias entre esquizofrénicos y personas sanas en la amplitud del P50 al S2. Los pacientes esquizofrénicos no inhibían la respuesta a ese estímulo. En este caso, el Qr de los pacientes esquizofrénicos fue de 1.42 ± 0.58 para estímulos presentados en pares y de 1.09 ± 0.84 para estímulos en series, mientras que para personas sanas los resultados fueron respectivamente 0.51 ± 0.44 y 0.69 ± 0.62 . El $Qr > 1$ para pacientes esquizofrénicos evidencia un fallo en el mecanismo de *gating out* a un estímulo idéntico al primer estímulo. Cuando se analizó la capacidad de responder apropiadamente a información relevante, *gating in*, cambiando las frecuencias del ultimo estímulo del par, Boutros et al. (1999) encontraron que mientras los controles aumentaban la amplitud en S2 ($Qr = 1.00 \pm 0.67$) los pacientes esquizofrénicos tendían a inhibir su respuesta al estímulo diferente ($Qr = 0.76 \pm 0.67$), poniendo también en evidencia déficits en el mecanismo de *gating in*.

Más recientemente, Hong et al. (2009) compararon la modulación sensorial de personas sanas con pacientes esquizofrénicos que tuvieron su primer episodio de esquizofrenia y que no habían sido nunca antes medicados. En línea con los estudios mencionados en el párrafo anterior, ellos también afirmaron que la diferencia entre los grupos era debida a una mayor amplitud del S2 en esquizofrénicos, que indicaba una más baja supresión (ver Tabla 11).

El estudio de Hong et al. (2009) fue criticado por Shan et al. (2010) que consideró que la importancia del aumento de la amplitud del S2 en el déficit de la modulación sensorial de pacientes con esquizofrenia era incompatible con la mayoría de los estudios. Aunque no exista un consenso sobre el número mínimo de pares de estímulos para evaluar la modulación sensorial del P50, ellos consideran que Hong et al. (2009) utilizaron pocos pares de estímulos (32 pares) en su paradigma y que no mencionaron si utilizaron el criterio adoptado por Boutros (2008) y Boutros et al. (2009) de seleccionar amplitudes de al menos 0.5 μ V para la P50.

Tabla 11 – Comparación de la modulación sensorial de pacientes esquizofrénicos y de personas sanas (medias $\pm$ desv. típicas).

P50		Pacientes esquizofrénicos (n= 65)	Personas Sanas (n= 62)	Gl	t	p
Amplitud (μ V)	S1	2.27 $\pm$ 1.34	2.50 $\pm$ 1.47	125	0.913	0.363
	S2	1.95 $\pm$ 1.12	1.45 $\pm$ 1.18	125	3.531	0.001
Qr*100		94.19 $\pm$ 61.31	41.22 $\pm$ 33.82	125	5.988	0.001

Fuente: Hong et al. (2009), modificado.

Posteriormente, Shan et al. (2010), hicieron una investigación similar a la de Hong et al. (2009) con el objetivo de completarla. Utilizaron 120 pares de estímulos en 47 personas sanas y 81 pacientes esquizofrénicos no medicados. Sus resultados fueron compatibles con los de Hong et al. (2009) pues indicaron mayores amplitudes para S2 y mayores Qr para pacientes con esquizofrenia en comparación con el grupo control. Los grupos no presentaron diferencias significativas para S1 ni para Qd.

Además, el grupo de pacientes esquizofrénicos presentó una correlación de los dos estímulos con el Qr (S1: $r = -0.264$, $p = 0.017$; S2: $r = 0.6367$, $p < 0.001$) mientras el grupo control mostró una correlación solamente entre el S2 y el Qr (S1: $r = -0.057$, $p = 0.702$; S2: $r = .819$, $p < 0.001$).

En un reciente estudio meta-analítico, Chang et al. (2011) evaluaron 35 artículos (con un total de 58 grupos) que comparaban la modulación sensorial de P50 de grupos de pacientes esquizofrénicos con la de personas sanas. En esas publicaciones, observaron que la amplitud de S1 para los grupos controles variaba de una media de 0.79 hasta 5.93 μV , que la amplitud de S2 tenía un rango de 0.18 hasta 2.89 μV y que el P50Qr oscilaba entre 0.16 y 0.94. Los grupos de pacientes esquizofrénicos tuvieron amplitudes de S1 entre 1.40 y 6.39 μV , de S2 entre 0.80 y 3.73 μV y un P50Qr que varió entre 0.32 y 1.42. Al comparar el S1, el S2 y el P50Qr, los autores verificaron que en 38 de los 58 grupos comparados los pacientes esquizofrénicos tuvieron amplitudes de S1 menores que los grupos controles. En 89.66% de los casos (o sea, en 52 comparaciones), los pacientes esquizofrénicos tuvieron mayores amplitudes de S2 que las personas de los grupos controles y, los esquizofrénicos tuvieron mayores P50Qr (menor capacidad inhibitoria) en 96.55% de las comparaciones.

Otro factor que parece explicar las discrepancias entre los estudios es el modo de medir la amplitud de P50. En 2009, Boutros et al. compararon las amplitudes medidas de pico a pico y del pico hasta la línea de base y los índices Qr y Qd de personas sanas y de pacientes esquizofrénicos (en su mayoría tomaban antipsicóticos atípicos). Como se ha mencionado en el apartado 1.2.2, el ANOVA reveló que los datos de amplitud, Qr y Qd del primer día de registro no presentaron diferencias entre los grupos. Las medias de los índices obtenidas a partir de registros hechos en 4 días distintos sí presentaron diferencias significativas entre el P50Qr y el P50Qd de los grupos pero sólo cuando se tomó la medida de P50 pico-línea base. En este estudio no se encontraron diferencias en la amplitud al S1. Por otro lado, cuando la amplitud se midió de pico a pico, los valores del grupo control para el P50Qr no concordaron con los estándares (entre .14 y .51). En el grupo control, el P50Qr fue de $67 \% \pm 60$ cuando la amplitud fue calculada de pico a pico y de $41 \% \pm 33$ para la

amplitud calculada del pico hasta la línea de base (basándose en los registros de los cuatro días).

Aunque en 1990b Adler et al. no encontraron una relación entre la modulación sensorial de P50 y los síntomas negativos de la esquizofrenia, algunas investigaciones intentan verificar si hay algún tipo de relación entre las deficiencias en modulación sensorial y subtipos del trastorno.

Basándose en una distinción hecha por Carpenter et al. (1988, citado en Santos et al., 2010) y Kirkpatrick et al. (2001) entre esquizofrenia sin y con déficit, Santos et al. (2010) evaluaron la modulación sensorial en esos dos subtipos. Según los autores, los pacientes con déficit tienen síntomas negativos primarios y duraderos que parecen relacionarse con dificultades en los estadios más tempranos del procesamiento de la información. Por otro lado, los pacientes sin déficit presentarían anormalidades en los estadios más tardíos del procesamiento de la información. Utilizando el paradigma de estímulos pareados compuesto por 3 series de 30 pares idénticos (ISI 500 ms, ITI 10 seg. y 65 dB) en 58 esquizofrénicos con déficit, 57 sin déficit y 58 personas sanas, los autores no encontraron diferencias en el P50Qr de los dos subgrupos de pacientes ($P50Qr = 0.63 \pm 0.31$ para pacientes con déficit y $P50Qr = 0.73 \pm 0.39$ para pacientes sin déficit) aunque los dos difirieron significativamente del grupo control ($P50Qr = 0.36 \pm 0.20$). Utilizando el P50Qd, solo el grupo de pacientes esquizofrénicos sin déficit ($P50Qd = 1.40 \pm 1.78$) presentó una diferencia significativa en comparación con la modulación sensorial de P50 del grupo control ($P50Qd = 2.47 \pm 1.53$). También fueron mayores las amplitudes del S2 en los dos grupos de pacientes esquizofrénicos en comparación con el grupo control.

Otros estudios han evaluado la modulación sensorial del P50 categorizando los pacientes en los subtipos de esquizofrenia del DSM. Boutros et al. (1993) observaron que la amplitud de P50 era más pequeña en pacientes con esquizofrenia del tipo desorganizado en comparación con pacientes esquizofrénicos paranoides. Ringel et al. (2004) y Johannesen et al. (2005) clasificando los pacientes constataron que pacientes con esquizofrenia hebefrénica y pacientes no paranoides tuvieron menor capacidad de modulación sensorial. Chapelle et al. (2005) clasificaron los

pacientes según la predominancia de síntomas positivos o negativos, y encontraron que los esquizofrénicos con síntomas negativos tenían un peor *gating out*. Además, la severidad de la sintomatología negativa también se asoció con una mayor dificultad para la supresión del P50 ante estimulación repetida.

La relación de los síntomas negativos severos con una peor capacidad moduladora de pacientes esquizofrénicos se confirma en la investigación de Hirano et al. (2010). Utilizando la MEG (magnetoencefalografía), los autores evaluaron la capacidad moduladora de P50M para la voz humana. Se constató una interacción significativa del hemisferio por el grupo ($F_{1,48} = 9.0$, $p = 0.004$), es decir, que pacientes con mayores razones de P50M en el hemisferio derecho presentaban mayor severidad de los síntomas negativos según la puntuación de la SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) (véase Figura 13). Los autores también constataron que pacientes con una menor modulación del P50M en el hemisferio izquierdo tenían alucinaciones auditivas más graves.

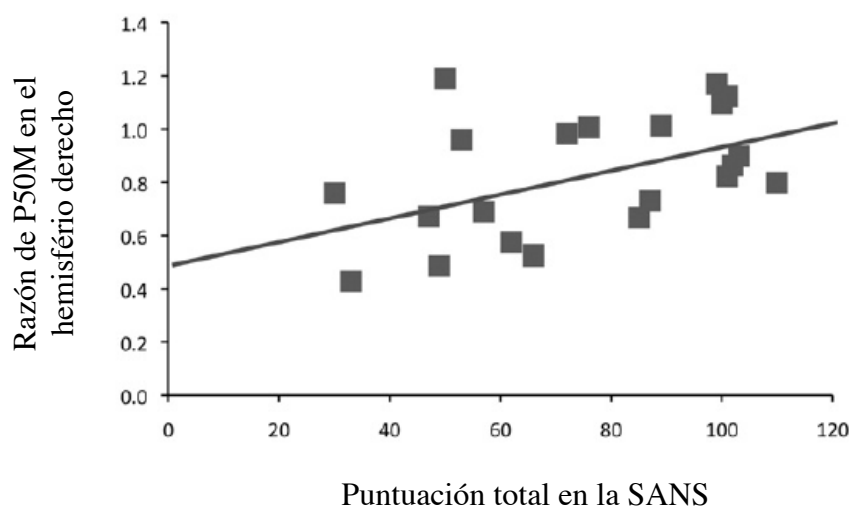


Figura 13 – Diagramas de dispersión entre la razón calculada para P50M del MEG en el hemisferio derecho y la puntuación total en la SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) en la esquizofrenia.

Fuente: Hirano et al. (2010), modificado.

Algunos estudios han considerado las diferentes bandas de frecuencia para investigar la capacidad moduladora de los potenciales evocados auditivos en pacientes esquizofrénicos y en personas sanas, como se describe a continuación.

Aplicando un paradigma de estímulos pareados en 20 personas sanas y 20 pacientes esquizofrénicos y utilizando el análisis de componentes principales (ACP), Clementz y Blumenfeld (2001) constataron que en la banda de frecuencia alta (gamma), los pacientes no difirieron de los controles en la amplitud del componente P50 en respuesta a S1 y S2, ni tampoco en las tasas de supresión de P50 utilizando la ecuación $[AS1-AS2]/AS1$ (personas sanas: $M= 0.39$, $DT= 0.18$; pacientes esquizofrénicos: $M= 0.25$, $DT= 0.22$). En la banda de frecuencia baja, sí hubo diferencias en amplitud al S1, pero no al S2, y también en las modulaciones sensoriales a partir de la ecuación $[AS1-AS2]/AS1$ (personas sanas: $M= 0.61$, $DT= 0.15$; pacientes esquizofrénicos: $M= 0.34$, $DT= 0.19$).

Sin hacer distinción entre el tipo de medicación tomada en el grupo de esquizofrénicos, Brenner et al. (2009) analizaron las frecuencias (baja: 1-12 Hz, beta 1: 12-20 Hz, beta2: 20-30 Hz y gamma: 30-50 Hz) de los potenciales evocados de latencia media con el objetivo de entender en qué medida las características de la respuesta al S1 son diferentes entre personas sanas y pacientes esquizofrénicos. Se incluyeron 21 esquizofrénicos y 22 personas sanas sometidas a 130 pares de clicks (3 ms de duración, 81 dB SPL, ISI 500 ms), que podían ser de dos tipos. Los pares standards tenían un 85% de probabilidad de aparición y los pares raros, con una frecuencia de 1000 Hz, tenían 15% de probabilidad. Para que los participantes estuviesen atentos a la tarea, se les solicitó presionar un botón al identificar los pares raros. No encontraron diferencias entre las modulaciones (Qr y Qd) de personas sanas y esquizofrénicas. Al dividir el P50 en tipos de frecuencias se encontraron diferencias entre las dos muestras en el rango de 12-20 Hz: los esquizofrénicos presentaron una amplitud más baja en respuesta al S1 de los estímulos raros en comparación con el grupo control. En esa investigación, aunque el paradigma aplicado mezcló pares de estímulos frecuentes y raros, el valor de P50Qr (0.94 ± 2.45) para los estímulos frecuentes en el grupo control fue elevadísimo en

comparación con lo que se ha encontrado en otras investigaciones e incluso mayor que el Qr obtenido para el grupo de pacientes con esquizofrenia (0.73 ± 0.71).

En línea con esos resultados, Johannesen et al. (2008) tampoco encontraron una relación entre el diagnóstico (personas sanas vs. pacientes esquizofrénicos) y el estímulo (S1 vs. S2) en la banda de frecuencia alta (gamma). En esa banda de frecuencia, constataron solamente una reducción de la amplitud de S2 en comparación con la de S1 en los dos grupos. En la banda de frecuencia baja hubo un efecto significativo del estímulo y del diagnóstico por el estímulo indicando que mientras la amplitud del S2 era menor en comparación con la del S1 en los grupos, esa atenuación no fue la misma entre las personas sanas y los pacientes con esquizofrenia. Al comparar los valores de las amplitudes para S1 y S2 y la diferencia entre ellas (Qd), se confirmó que en la banda de frecuencia baja los pacientes con esquizofrenia tienen una menor amplitud del S1 (Tabla 12).

Tabla 12 – Valores (medias $\pm$ desv. típicas) de las amplitudes y de los Qd para los grupos de personas sanas y pacientes esquizofrénicos separados por banda de frecuencia.

		Grupo control (N= 32)	Pacientes esquizofrénicos (N= 26)	F (1,56)
		Medias	Medias	
Banda de frecuencia alta	S1	0.16 ± 0.07	0.16 ± 0.07	0.14
	S2	0.10 ± 0.05	0.11 ± 0.06	0.10
	Qd	0.06 ± 0.05	0.05 ± 0.05	0.64
Banda de frecuencia baja	S1	1.27 ± 0.52	0.97 ± 0.45	5.14*
	S2	0.52 ± 0.19	0.54 ± 0.31	0.08
	Qd	0.75 ± 0.57	0.44 ± 0.54	4.53*

^a Los valores de las amplitudes no están en microvoltios (μV) sino en unidades digitales arbitrarias derivadas del ACP. * $p < .05$. Fuente: Johannesen et al. (2008), modificado.

Para clarificar de forma sistemática estas cuestiones relevantes para la interpretación de la deficiencia de la supresión del P50 en la esquizofrenia, Johannesen et al. (2005) analizaron (1) si el déficit variaba en función del subtipo de esquizofrenia; (2) si el déficit residía en una frecuencia de banda específica y (3) hasta qué punto el déficit de pacientes esquizofrénicos podía ser atribuido o no a la deficiente supresión de la amplitud del S2. Compararon pacientes esquizofrénicos paranoides y no paranoides con personas sanas. Sin distinguir los dos subtipos de esquizofrenia, encontraron menores amplitudes de P50 al S1 en los pacientes pero no diferencias significativas en los Qr. Evaluando cada subtipo de esquizofrenia con el grupo control tampoco se constataron diferencias en los Qr. La diferencia entre esquizofrénicos y personas sanas sólo se constató para la banda de frecuencia baja y en el subtipo de esquizofrenia no paranoide (Figura 14).

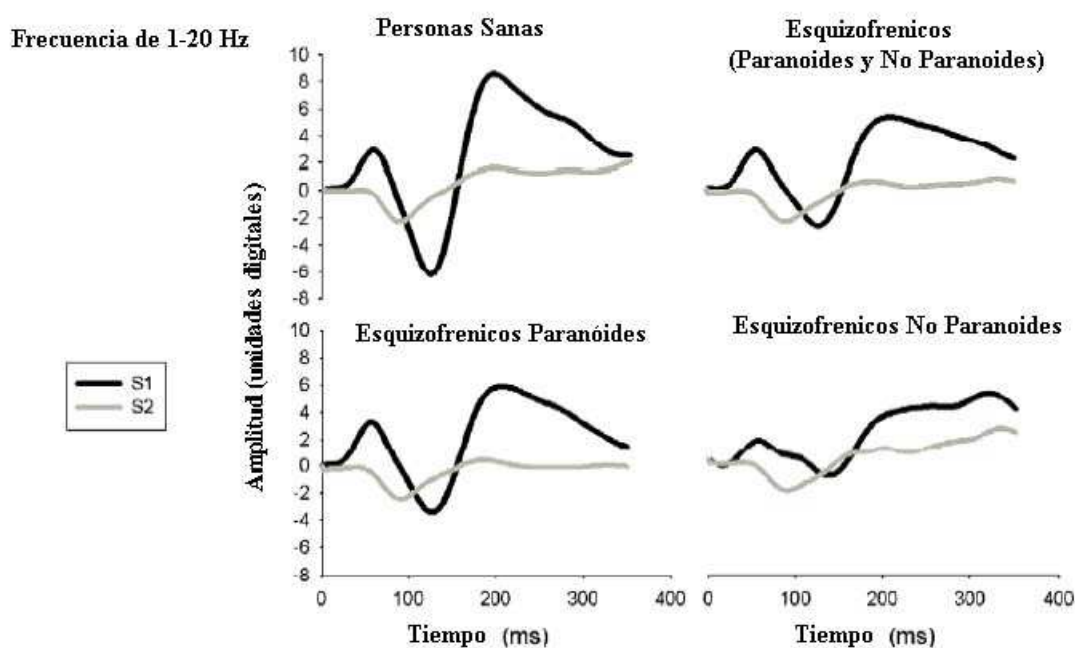


Figura 14 – Amplitudes de la respuesta evocada P50 para S1 y S2 en personas sanas, esquizofrénicos (paranoides y no paranoides, incluidos) y subtipos de esquizofrenia. Fuente: Johannesen et al. (2005), modificado.

Para delinear el significado clínico de la modulación sensorial del P50 en pacientes esquizofrénicos, Potter et al. (2006) revisaron artículos desde 1970 hasta

2005. Encontraron una escasez de datos que permitiesen comparar, con valores normales, las anomalías de la modulación sensorial de P50 en esos pacientes.

Otro estudio meta-analítico, el de Wilde et al. (2007), comparó los artículos sobre la modulación sensorial de la P50 en personas sanas, pacientes con esquizofrenia y sus familiares. Al agrupar estudios de 1982 hasta 2006 constataron una alta variabilidad de resultados y, probablemente debido a las diferencias metodológicas (intensidad de los sonidos, filtro, posición de los sujetos: sentados o acostados), constataron también que hay diferencias entre los resultados hechos en el laboratorio de la universidad de Colorado (que equivalen a prácticamente la mitad de los artículos incluidos en esa investigación y publicados) y los que fueron hechos en otros laboratorios. En general, los estudios de Colorado emplean estímulos con intensidades más bajas (media= 73.13 ± 2.59) que los otros laboratorios (media= 91.58 ± 11.94), una diferencia que puede ser decisiva teniendo en cuenta que las intensidades más altas están relacionadas con menores tasas de supresión de P50 en el grupo control y mayor supresión en el grupo de esquizofrénicos.

Wilde et al. (2007) afirman que en general los datos del metanálisis apoyan la hipótesis de que la supresión del P50 puede servir de endofenotipo para la esquizofrenia. Sin embargo es necesario estar atento a las diferencias significativas entre los estudios hechos en la universidad del Colorado y fuera de ella, pues estudios recientes cuestionan que la modulación sensorial del P50 pueda ser útil como endofenotipo de la esquizofrenia.

En resumen, aunque hay un cuerpo robusto de datos que avala la existencia de déficits en la modulación sensorial de P50 en esquizofrénicos, los estudios plantean dudas sobre la naturaleza real de estos déficits. Dada la heterogeneidad de los grupos estudiados, sería interesante intentar comparar grupos más homogéneos para clarificar las discrepancias entre los resultados. También es muy importante contar con datos normativos de la población general que nos permitan atribuir un significado clínico a una desviación observada en los mecanismos de modulación de P50 y conocer la estabilidad temporal de estos mecanismos, clave para su potencial utilidad como endofenotipo de la esquizofrenia

1.3.1.1. Efecto de los fármacos antipsicóticos

Las drogas antipsicóticas típicas (primera generación) han sido ampliamente usadas como el tratamiento de primera elección para las personas con esquizofrenia. Sin embargo, en la actualidad los antipsicóticos atípicos (segunda generación) están teniendo una mayor frecuencia de uso, por su baja propensión a producir trastornos de movimiento y sedación.

Light et al. (2000) han comparado resultados de esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos atípicos con esquizofrénicos que recibían antipsicóticos convencionales (típicos). Encontraron que los primeros presentaban una supresión normal (72%) de la amplitud del P50 en S2 mientras que en los segundos apenas había una supresión del 27%. Estos datos sugieren que los antipsicóticos atípicos contribuyen a la normalización del P50 *sensory gating* en pacientes esquizofrénicos.

Algunos estudios confirman que el uso de la clozapina, droga antipsicótica atípica, disminuye de hecho el déficit de la modulación del P50 en pacientes esquizofrénicos (Nagamoto et al., 1996; Nagamoto et al. 1999; Becker et al., 2004). Nagamoto et al. (1996, 1999) analizaron el *sensory gating* al mes y a los 15 meses después de iniciado el tratamiento con clozapina, confirmando que ésta produce una normalización de la modulación sensorial que se mantiene en el tiempo.

Boutros et al. (2004) evaluaron la modulación sensorial de P50, N1 y P2 en pacientes esquizofrénicos en su gran mayoría medicamentados con antipsicóticos atípicos (risperidona o olanzapina). Los autores no observaron diferencias en los esquizofrénicos, en comparación con personas sanas, ni en la amplitud de P50 ni en su modulación sensorial (Tabla 13 y Figura 15). Estos resultados sugieren que el uso de antipsicóticos atípicos puede disminuir o normalizar las modulaciones de pacientes esquizofrénicos. Por otro lado, los resultados de Boutros et al. (2004) también indicaron que las modulaciones de los componentes más tardíos – N1 y P2 – son más resistentes a los efectos de los antipsicóticos atípicos, pues en éstos si hubo diferencias entre esquizofrénicos y controles.

Tabla 13 – Medias y desviaciones típicas de las amplitudes de P50, N1 y P2 en respuesta al S1 y al S2 y razones¹³ de los dos grupos.

	Personas Sanas				Pacientes Esquizofrénicos			
	S1 (μV)	S2 (μV)	S2/S1 (razón)	S1-S2 (μV)	S1(μV)	S2 (μV)	S2/S1 (razón)	S1-S2 (μV)
P50	2.6 ± 2.3	1.3 ± 1.4	54 ± 38	1.9 ± 2.4	2.6 ± 1.6	2.0 ± 1.9	80 ± 69	0.9 ± 1.7
N1	9.5 ± 4.4	4.1 ± 2.5	41 ± 48	5.3 ± 3.5	5.1 ± 2.8	3.4 ± 2.4	65 ± 50	1.9 ± 2.1
P2	14.4 ± 6.5	7.0 ± 3.1	57 ± 28	6.6 ± 5.4	7.9 ± 5.6	5.4 ± 2.7	111 ± 42	1.6 ± 4.4

Fuente: Boutros et al. (2004), modificado.

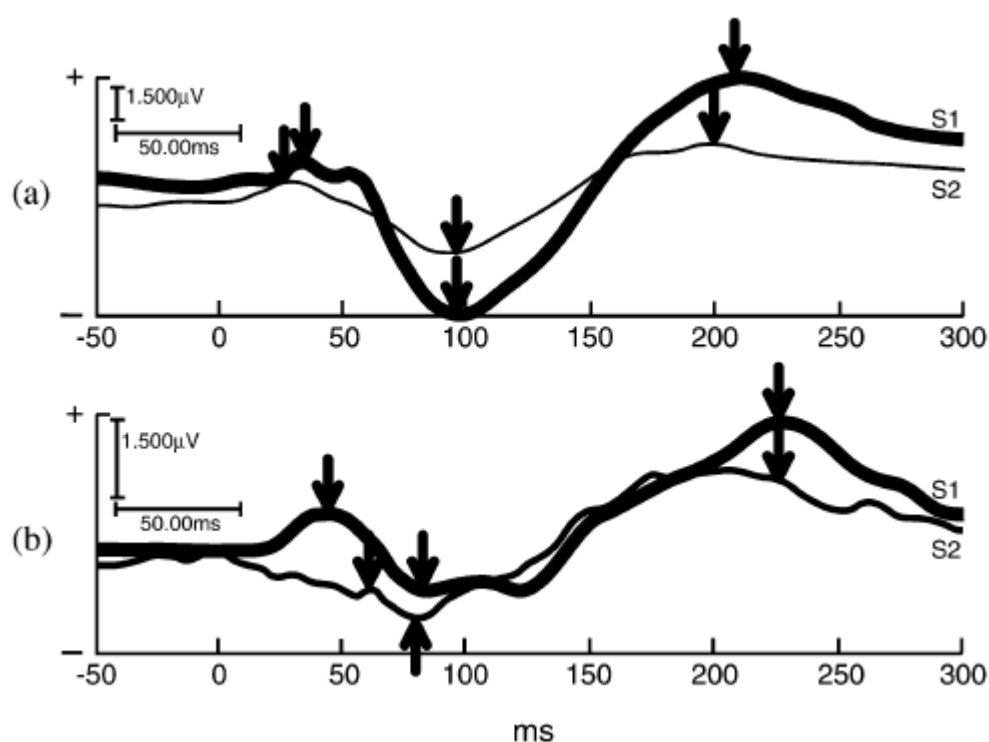


Figura 15 – Representación de la modulación sensorial para estímulos idénticos evidenciando mecanismos de *gating out* en personas sanas (a) y en pacientes esquizofrénicos (b).

Las flechas indican los potenciales evocados P50, N1 y P2. Fuente: Boutros et al. (2004), modificado.

¹³ En esa investigación, la razón ha sido calculada como (S2/S1) x 100.

Para determinar si existe una diferencia en la modulación sensorial del P50 de pacientes esquizofrénicos en función del antipsicótico, Sánchez-Morla et al. (2009) compararon cuatro grupos: 49 pacientes que tomaban antipsicóticos típicos, 68 que tomaban antipsicóticos atípicos (33 risperidona, 21 olanzapina, 11 aripiprazole y 3 tomaban combinaciones de antipsicóticos atípicos), 43 esquizofrénicos que eran medicamentados con clozapina (antipsicótico atípico) y 67 personas sanas sin familiares de primer grado con esquizofrenia. Utilizando 30 pares de clicks pareados, los resultados indicaron un efecto significativo del grupo ($F= 9.55$; $p<0.0001$) en el P50Qr. O sea, el grupo de pacientes con esquizofrenia presentó valores de P50Qr significativamente mayores en comparación con el grupo control, lo que indica una menor capacidad de los pacientes de suprimir la información repetida entrante. Al comparar los grupos de pacientes tratados con diferentes antipsicóticos, no se encontró ninguna diferencia entre los 3 grupos de esquizofrénicos. Es decir, en este estudio no se observó relación entre los antipsicóticos atípicos y una mejor capacidad moduladora en pacientes con esquizofrenia crónica.

En línea con la investigación de Sánchez-Morla (2009), un estudio más reciente de Olincy et al. (2010) no constató un efecto significativo de los medicamentos en su muestra de pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, su muestra estaba desigualmente representada, pues estaba compuesta por 156 esquizofrénicos que estaban tomando antipsicóticos atípicos, 7 pacientes esquizofrénicos que tomaban antipsicóticos típicos, 9 que tomaban los dos tipos de antipsicóticos y 9 que no tomaban ninguna medicina.

Además, diversos estudios sobre la modulación sensorial de esquizofrénicos se han realizado mezclando pacientes que toman antipsicóticos típicos y atípicos, sin hacer una distinción entre el tipo de esquizofrenia, el tiempo de enfermedad y la predominancia de síntomas positivos o negativos (Brenner et al., 2009; Clementz et al., 2003; Clementz y Blumenfeld, 2001). Como se ha visto anteriormente en el apartado 1.3.1, hay investigaciones (Boutros et al., 1993; Chapelle et al., 2005; Johannesen et al., 2005; Ringel et al., 2004) que señalaron la influencia de estas variables en los resultados.

Aunque la modulación sensorial haya sido extensamente estudiada en pacientes esquizofrénicos, también se han hecho estudios con familiares de pacientes esquizofrénicos, que pasan a comentarse a continuación.

1.3.1.2. Familiares de pacientes esquizofrénicos

Diversos estudios han sugerido que familiares de pacientes esquizofrénicos, no afectados por la enfermedad, también presentan déficits en la modulación sensorial de P50.

Cadenhead et al. (2005) condujeron una investigación con familiares con distintos grados de parentesco con pacientes esquizofrénicos y constataron que los familiares de primer grado tuvieron una menor supresión del P50 al S2 (en torno a un 16%), comparado con los grupos control y con familiares más lejanos (en torno al 71% y 60%, respectivamente) (Figura 16).

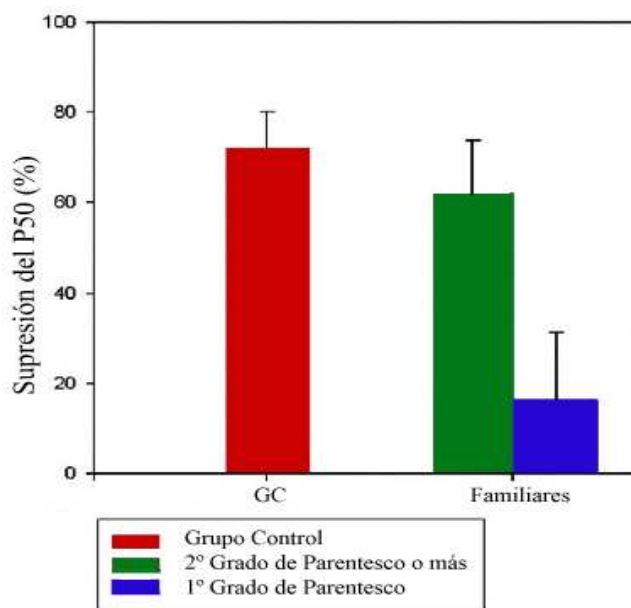


Figura 16 – Media de la supresión del P50 para los grupos control y de familiares de pacientes esquizofrénicos, con primer y segundo grado de parentesco.
Fuente: Cadenhead et al. (2005), modificado.

En un trabajo similar, se compararon los propios pacientes esquizofrénicos con familiares en un primer grado de parentesco y personas sanas (Clementz et al., 1998b). Aplicando un paradigma de estímulos auditivos en pares, los pacientes esquizofrénicos demostraron una amplitud del componente P50 en S1 más pequeña ($3.35 \mu\text{V}$) que la de los otros dos grupos (3.92 y $4.16 \mu\text{V}$ para familiares y grupo control respectivamente). Por otro lado, la amplitud del P50 en S2 fue mayor para esquizofrénicos ($1.88 \mu\text{V}$) y sus familiares ($1.78 \mu\text{V}$), en comparación con controles ($1.21 \mu\text{V}$). De esta forma, los pacientes esquizofrénicos presentaron una menor modulación sensorial del P50 que sus familiares que, a su vez, registraron valores inferiores al grupo control (Tabla 14).

Tabla 14 – Valores de la modulación sensorial (medias $\pm$ desv. típicas) en los grupos de pacientes esquizofrénicos, familiares y grupo control.

Modulación Sensorial	Pacientes esquizofrénicos	Familiares de Pacientes Esquizofrénicos	Grupo control
Porcentaje de la supresión*	40.6 ± 31.6	52.2 ± 30.3	70.1 ± 22.8
Diferencia Q	1.47 ± 1.13	2.14 ± 1.55	2.95 ± 1.34

* Es el porcentaje de disminución de la amplitud de S2 en comparación con la de S1.
Fuente: Clementz, Geyer y Braff (1998b), modificado.

Diversas investigaciones confirman que aproximadamente el 50% de los familiares de primer grado muestran alteraciones en la inhibición de la respuesta al S2 (Clementz et al., 1998b; Waldo et al., 1991; Clementz et al., 1997). Se considera que los familiares de esquizofrénicos tienen una predisposición genética para esta enfermedad aunque no demuestren necesariamente manifestaciones de esta patología (Cadenhead et al., 2000).

Comparando 181 pacientes esquizofrénicos con 429 familiares de primer grado (con edad significativamente diferente de los otros dos grupos) y 333 personas sanas, Olincy et al. (2010) constataron una diferencia significativa entre el P50Qr de los tres grupos (grupo control $Qr = 0.38 \pm 0.32$, esquizofrénicos $Qr = 0.60 \pm 0.48$, familiares $Qr = 0.50 \pm 0.35$). Además, el análisis de la varianza indicó un efecto

significativo del grupo tanto en el S1 como en el S2 y también en el P50Qd. Los resultados muestran una correlación negativa moderada ($r = -0.64$) entre los índices Qr y Qd. La evaluación individual del P50Qr dividió el grupo de los familiares en dos subgrupos: un 63% presentaron valores de P50Qr parecidos a los del grupo control y un 37% presentaron deficiencias modulatorias semejantes a los de los pacientes. Es decir, los déficits en la inhibición cerebral sólo están presentes en algunos de los familiares de esquizofrénicos. Aunque la pequeña cantidad de estudios y la variabilidad de los resultados no han permitido que Wilde et al. (2007) respondiesen a lo qué causa la variabilidad en la modulación sensorial de P50 en los familiares de esquizofrénicos, ellos sugieren que podría existir un efecto de la edad en los resultados, dado que en general los familiares tienen mayor edad que los pacientes.

En conjunto, los resultados anteriores sugieren que el déficit de modulación sensorial del P50 puede considerarse un marcador de riesgo o vulnerabilidad. Es importante analizar el comportamiento de P50 en individuos que presentan el riesgo de desarrollar esquizofrenia para tener una mayor comprensión de la genética y de los estadios tempranos de esta enfermedad (Braff y Freedmann, 2002; Cadenhead et al., 2005).

También se han identificado deficiencias en pacientes con desordenes de ansiedad (Kurayama et al., 2009) como el trastorno del pánico (Ghisolfi et al., 2006), el trastorno obsesivo compulsivo (Hashimoto et al., 2008), el trastorno de estrés postraumático (Neylan et al., 1999; Ghisolfi et al., 2004), la epilepsia (Grunwald et al., 2003; Becker et al., 2005; Kurthen et al., 2007; Rosburg et al., 2008b) y en otras patologías que se presentan a continuación.

1.3.2. Alzheimer

Existe un conjunto de investigaciones con resultados dispares. En 1994, Fein et al. hicieron un estudio con 8 pacientes con alto grado de Alzheimer y no encontraron ningún déficit en sus modulaciones sensoriales auditivas. En 2001,

Jessen et al. encontraron un déficit en la modulación sensorial de pacientes con Alzheimer moderado y en 2006, Cancelli et al. encontraron déficit en la capacidad moduladora de pacientes con esa enfermedad cuando no eran tratados con colinérgicos.

Thomas et al. (2010) analizaron la posible disfunción moduladora de los pacientes con Alzheimer. Participaron en el experimento 19 pacientes (75.21 ± 5.0 años), 17 ancianos sanos (72.29 ± 5.1 años) y 17 jóvenes sanos (26.41 ± 5.35 años). Con un paradigma de clicks idénticos encontraron una diferencia significativa entre la amplitud, pico a pico, de P50 al primer estímulo entre pacientes con Alzheimer y los dos grupos control mientras que para la amplitud al segundo estímulo, solo los pacientes con Alzheimer y el grupo de ancianos sanos tuvieron diferencias significativas. En cuanto a la capacidad moduladora de los tres grupos, los análisis no indicaron diferencias entre la razón de los dos grupos controles (ancianos sanos $Qr = 0.58 \pm 0.42$ y jóvenes sanos $Qr = 0.53 \pm 0.32$) pero sí entre el grupo de pacientes con Alzheimer y el grupo de ancianos sanos. Los pacientes mostraron una baja supresión de la amplitud de S2 resultando en un Qr de 0.89 ± 0.40 .

1.3.3. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Se postula que el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y la esquizofrenia tienen en común el hecho de ser considerados desórdenes de desatención. Olincy et al. (2000) han tratado de comprobar si personas con TDAH también muestran déficits en el control selectivo de P50. Al comparar la modulación sensorial en 16 pacientes esquizofrénicos, 16 personas con TDAH y 16 personas sanas, utilizando el paradigma de estímulos pareados (ISI 500 ms, ITI 10 seg., 70 dB), los autores no encontraron diferencias entre los grupos en la amplitud en respuesta al primer estímulo. Los resultados indicaron un efecto del diagnóstico en la amplitud al segundo estímulo y en el $P50Qr$ únicamente para los pacientes esquizofrénicos en comparación con los otros dos grupos. Es decir, parece que aunque los dos diagnósticos estén relacionados con déficits atencionales, los pacientes con TDAH no tienen los mismos problemas moduladores que pacientes

con esquizofrenia, lo que sugiere que existen diferentes mecanismos neuronales involucrados en los problemas relacionados con la atención.

1.3.4. Trastorno bipolares

En pacientes bipolares, la modulación sensorial del P50 también parece deficiente. Comparando pacientes con trastorno bipolar tipo I con síntomas psicóticos, familiares de primer grado y un grupo control, Schulze et al. (2007) observaron que el P50Qr x100 de los familiares no afectados por la enfermedad (Qrx100= 54.2±31) fue más pequeño que el del grupo de pacientes (Qrx100= 65.9±48.3) sin que hubiese diferencia estadística significativa entre ellos. Sin embargo, la capacidad moduladora de los pacientes bipolares y sus familiares fue reducida en comparación con la del grupo control (Qrx100= 33.5±26.8). De ese modo, los autores han planteado que deficiencias en la capacidad moduladora de P50 puede ser también un endofenotipo del trastorno bipolar.

Carroll et al. (2008) compararon 31 pacientes bipolares con 28 personas sanas utilizando 130 pares de clicks (3 ms de duración, 81 dB, ISI 500 ms, ITI 7-11 seg.). En los análisis se consideró el promedio de la amplitud de P50 (medida de pico a pico), separando los PEs en dos diferentes bandas de frecuencia (baja: 1-20 Hz y alta: 20-50 Hz). Los datos fueron analizados utilizando el ACP. Sin dividir los registros en bandas de frecuencia, se constató un efecto significativo del estímulo en la amplitud de P50 indicando que el S2 era significativamente menor que el S1. También se comprobó un efecto significativo del grupo y de la interacción del grupo con el estímulo indicando que pacientes bipolares tenían una amplitud de S1 significativamente menor que personas sanas. Por un lado, el P50Qd evidenció una más pequeña capacidad inhibitoria para el grupo de pacientes bipolares (P50Qd= 16.4±29.6) que para el grupo control (P50Qd= 34.1±28.2). Por otro lado, el P50Qr no indicó diferencias entre los grupos (P50Qr= 0.73±0.60 y P50Qr= 0.50±0.29 respectivamente para pacientes bipolares y personas sanas). Al dividir la muestra de pacientes bipolares en pacientes con histórico de psicosis (n= 13) y sin histórico de psicosis (n= 16), en los bipolares sin histórico de psicosis la amplitud de S1 y el Qd

fueron significativamente menores que en el grupo control. Estos resultados permiten inferir que aunque el Qd indique una baja capacidad modulatoria en pacientes bipolares en general y en el subgrupo de pacientes sin histórico de psicosis en particular, ese efecto fue debido a una baja amplitud de P50 al S1. Por lo tanto, sería inapropiado interpretar esos resultados relacionándolos con la modulación sensorial.

Los análisis de las diferentes bandas de frecuencias permitieron tener una mejor especificación de la modulación sensorial en pacientes bipolares. En la banda de frecuencia baja, los pacientes bipolares tenían una magnitud de S1 significativamente más atenuada, mayores Qr y menores Qd que el grupo control. En la banda de frecuencia alta, no se encontraron diferencias entre los grupos. La pequeña magnitud de S1 en la banda de frecuencia baja, pero no en la alta, sugiere que el alto Qr y el bajo Qd en bipolares, y más específicamente en pacientes sin histórico de psicosis, debe de ser atribuido a una incapacidad de atender selectivamente a las propiedades del estímulo.

En 2008, Sánchez-Morla et al. investigaron si pacientes bipolares eutímicos tienen problemas en el momento de inhibir la respuesta de P50 en comparación con pacientes esquizofrénicos y personas sanas. Al aplicar 3 series con 30 pares de clicks (ISI 500 ms, ITI 10 seg), sus resultados indicaron que el índice P50Qr era significativamente menor (indicando mayor supresión) en el grupo control que en pacientes bipolares con histórico de psicosis y en pacientes esquizofrénicos. De ese modo, en comparación con personas sanas, pacientes bipolares eutímicos con histórico de psicosis presentan un déficit en la modulación sensorial de P50 que es similar a la de pacientes esquizofrénicos. Esa investigación está en línea con una anteriormente realizada por Olincy y Martin (2005). En esa investigación se había observado que, en comparación con personas sanas (con una supresión¹⁴ de 87.1 ± 12.9), pacientes con trastorno bipolar con historia de psicosis presentaban una supresión de P50 reducida (57.8 ± 38.2) ($p = 0.002$) mientras que los pacientes con

¹⁴ $100 \times (1 - S2/S1)$

trastorno bipolar sin historia de psicosis (71.2 ± 41.1) tuvieron una supresión que no difirió de la del grupo control.

Otro estudio con bipolares ha sido el de Lijffijt et al. (2009b) que compararon 54 personas sanas con 22 pacientes bipolares I y constataron elevados Qr y bajos Qd en comparación con el grupo control, indicando menores supresiones de la información entrante. El análisis de medidas repetidas indicó que la diferencia entre los grupos estaba en la amplitud de P50 en respuesta al S1 y no al S2. Además, la investigación de la modulación con componentes más tardíos permitió inferir que la deficiencia moduladora en bipolares I ocurre tanto en etapas pre-atencionales como atencionales.

1.3.5. Depresión

La modulación sensorial de P50 ha sido recientemente investigada por Wang et al. (2009) en pacientes depresivos con el objetivo de comprender mejor las características de esa enfermedad. Como aproximadamente el 40% de los pacientes depresivos no responden o responden parcialmente a los antidepresivos, estos autores compararon la modulación sensorial de 50 pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD), 39 pacientes con depresión no resistente al tratamiento (NTRD) y 51 personas sanas.

En sus resultados, todos los pacientes depresivos (TRD + NTRD) mostraron un aumento en la amplitud de S2 en comparación con el grupo control. Además, los cálculos de la capacidad inhibitoria utilizando el índice $Qr \times 100$ y la ecuación $100 \times (1 - S2/S1)$ han sido significativamente diferentes entre el grupo de depresivos y el control, indicando que los dos grupos de depresivos tienen problemas a la hora de modular una información auditiva entrante, siendo estos déficits más acusados en pacientes TRD.

1.3.6. Trastornos de Ansiedad

El DSM-IV¹⁵ enumera los siguientes trastornos de ansiedad: el trastorno de pánico, agorafobia, fobias específicas y sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una condición médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad sin otra especificación.

Según Kurayama et al. (2009), pacientes que sufren de trastornos de ansiedad como fobias, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de pánico tienen como síntomas principales de la enfermedad la ansiedad y el miedo excesivo e inadecuado. Los autores afirman que los recientes avances en la comprensión de las bases del comportamiento, moleculares y anatómicos de condicionamiento del miedo y extinción en animales y seres humanos están dando lugar a nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y los nuevos tratamientos para los trastornos de ansiedad (Blechert et al., 2007; Hermann et al., 2002; Michael et al., 2007). Basándose en estudios como el de Ghisolfi et al. (2006) y el de Neylan et al. (1999), que identificaron déficits en la modulación sensorial del P50 en personas con pánico y en personas con trastorno de estrés postraumático respectivamente, Kurayama et al. (2009) sugirieron que el control selectivo-inhibitorio del P50 podría estar involucrado en los trastornos de ansiedad. Ellos utilizaron un paradigma de 80 clicks (40 dB, ISI 500 ms, ITI 5 seg.) con 21 voluntarios en 3 condiciones: la primera de control, la segunda de adquisición del miedo y la tercera de extinción del miedo. Sus condiciones de control y de extinción del miedo consistían en encender una luz verde (duración de 4 seg.) 10 veces consecutivas. La condición de adquisición del miedo consistía en encender la luz verde y presentar una descarga eléctrica (duración de 0.2 seg., 50 Hz), que era aversiva pero no dolía, mientras el sujeto oía los pares de clicks auditivos. La luz y la descarga eléctrica empezaban en distintos momentos pero terminaban juntas. En sus resultados, la amplitud de S1 (medida de pico a pico)

¹⁵ Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM).

no presentó diferencias significativas, aunque fue más pequeña en la condición de adquisición del miedo que en la control. En contrapartida, la amplitud de S2 aumentó de manera significativa en la condición de adquisición del miedo. En línea con los valores de las amplitudes, en la condición control los sujetos tuvieron un menor $Qr \times 100$ que en la condición de adquisición del miedo evidenciando una relación fisiológica entre la modulación sensorial del P50 y el miedo.

1.3.6.1. Estrés Postraumático

Es sabido que personas con trastorno de estrés postraumático (TEPT) tienen una mayor capacidad de respuesta fisiológica a estímulos específicos relacionados con el trauma pero se supone que esas personas tienen también déficits cognitivos para discriminar estímulos auditivos relevantes de irrelevantes que no están relacionados con la memoria traumática. Neylan et al. (1999) utilizaron el P50 para evaluar la supresión sensorial, por no variar este índice con la atención voluntaria o niveles de alerta o vigilia. Ellos compararon 15 combatientes veteranos del Vietnam con TEPT con 12 personas sanas. El paradigma de estímulos pareados tenía un ISI de 500 ms, un ITI de 7 o 8 ms y los clicks tenían una intensidad de 55 dB encima del umbral auditivo del sujeto. Para calcular la razón de P50, los autores utilizaron el método de descomposición en valores singulares (SVD) que consiste en una descomposición de la matriz de datos original en sus direcciones principales (Cardenas et al., 1995). Sus resultados indicaron un Qr de 0.41 (desv. típica= 0.28) para personas con TEPT y un Qr de 0.21 (desv. típica= 0.13, $p= 0.024$) para el grupo control. Sus datos sugirieron que personas con estrés postraumático tienen una deficiencia para modular informaciones auditivas entrantes que parece estar relacionada con una capacidad reducida de inhibir informaciones irrelevantes. Además, afirman que la magnitud de ese deterioro en pacientes con estrés postraumático es similar a la de pacientes con esquizofrenia. Los autores suponen que ese déficit puede estar asociado con una hipervigilancia frecuentemente presente en personas diagnosticadas con TEPT.

En 2006, Karl, Malta y Maercker hicieron un estudio meta-analítico sobre la modulación sensorial del P50 en personas con TEPT. En conjunto, fueron 6

investigaciones desde 1997 hasta 2004. En cinco de las seis investigaciones analizadas los sujetos con TEPT mostraron una menor supresión de P50 (utilizando Qr) en comparación con el grupo control o en comparación con personas que fueron expuestas a algún tipo de trauma y que no tenían TEPT. Según Karl, Malta y Maercker (2006), solo en la investigación de Metzger et al. (2002) no se encontraron diferencias entre la capacidad moduladora en enfermeras con y sin TEPT.

El déficit en la supresión del P50 en pacientes con TEPT también ha sido constatado por Holstein et al. (2010). El objetivo principal fue investigar las diferentes formas de modulación (*gating*), de reacciones de sobresalto y sus posibles relaciones con la sintomatología del TEPT. Para eso, ellos aplicaron tres paradigmas distintos¹⁶ para el mismo grupo de personas (24 personas sanas y 27 pacientes con TEPT). Sus resultados revelaron que pacientes con TEPT presentan menores supresiones del P50 ($[1-Qr] \times 100 = 28.15 \pm 9.94$ para personas con TEPT y $[1-Qr] \times 100 = 66.50 \pm 4.09$ para personas sanas), encontrándose diferencias significativas en la amplitud del S2 pero no en la amplitud del S1. Además, personas con TEPT tuvieron una reacción de sobresalto exagerada en comparación con el grupo control para todas las intensidades de los tonos (pulsos) mientras que el grupo control sólo presentó sobresalto para los tonos con 105 y 115 dB. En contrapartida, los grupos no difirieron en el PPI. Sin embargo, aun no es posible confirmar si la modulación sensorial del P50 puede considerarse un endofenotipo para evaluar la vulnerabilidad al TEPT.

¹⁶ Holstein et al. (2010) aplicaron un paradigma de estímulos pareados para evaluar la modulación sensorial del P50 (70 pares de clicks, ISI de 500 ms, ITI entre 6 y 10 ms, clicks con 90 dB y 1 ms de duración). El paradigma del PPI estuvo compuesto por una mezcla de pulsos solos (115 dB, 40 ms de duración) y de pulsos precedidos por prepulsos (86 dB y 20 ms de duración). Entre el pulso y el prepulso, existían intervalos de 60, 120 o de 2000 ms. El ruido de fondo tenía 70 dB. El primer y el último bloque tenían dos series consecutivas de pulsos solos. El bloque del medio estaba compuesto por 35 series, 7 de cada una de las 5 condiciones (pulsos solos, prepulsos y pulsos con sus diferentes intervalos y únicamente el ruido de fondo). El paradigma de sobresalto estuvo compuesto por pulsos con 4 intensidades distintas (85, 95, 105 y 115 dB) y el ruido de fondo.

En 2004, Ghisolfi et al. compararon la modulación sensorial de 12 personas con estrés postraumático con la de 12 personas con esquizofrenia y 24 personas normales. En línea con los resultados de Neylan et al. (1999) y de Holstein et al. (2010), los autores encontraron un déficit en la modulación del P50 en personas con TEPT. Los Qr de los pacientes esquizofrénicos ($88.3 \% \pm 12.6$) y de las personas con TEPT ($85.6 \% \pm 15.1$) no tuvieron diferencia significativas entre sí mientras que estos dos grupos presentaron diferencias significativas con el grupo control (44.4 ± 4.8). La distribución individual de los Qr x 100 para cada sujeto de cada grupo se encuentra en la Figura 17. Es posible observar que, en esa muestra, tanto en el grupo de personas sanas como en los dos otros grupo estudiados, hay sujetos que presentan mecanismos de habituación y de deshabituación frente a pares auditivos idénticos aunque, en el grupo control, el número de sujetos con *gating in* es menor que en los grupos de pacientes esquizofrénicos y con TEPT.

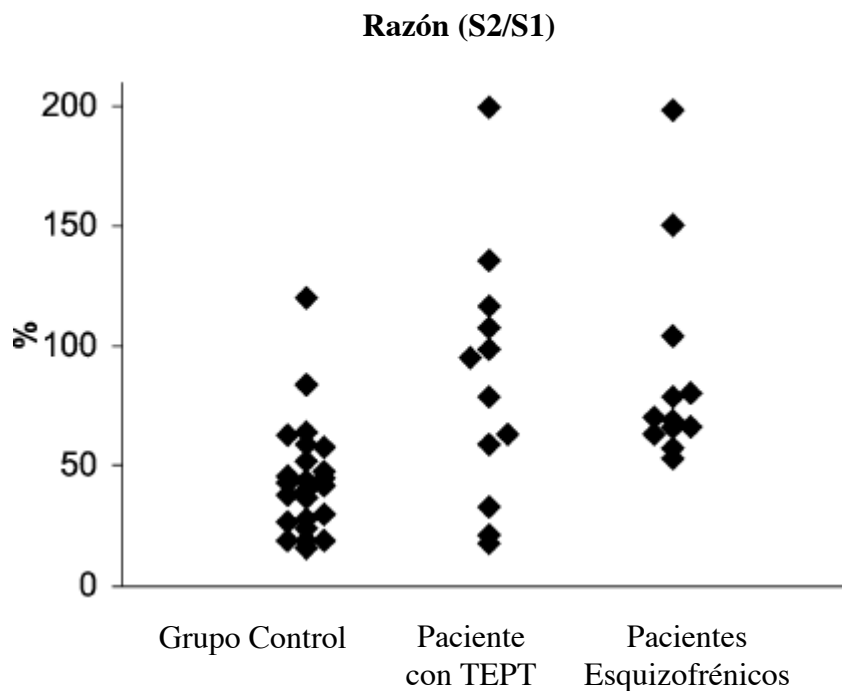


Figura 17 – Dot-plot de la razón de P50 (%) en pacientes con estrés postraumático (n= 12), en personas sanas en el grupo control (n= 24) y en pacientes con esquizofrenia (n= 12).

Fuente: Ghisolfi et al. (2004), modificado.

1.3.6.2. Trastorno de Pánico

Considerando que el trastorno de pánico puede asociarse con déficits en fases tempranas del procesamiento de la información, Ghisolfi et al. (2006) compararon la modulación sensorial del P50 en 28 personas sanas, 28 personas con trastorno de pánico y 28 pacientes esquizofrénicos. El paradigma de pares de estímulos idénticos (1 ms de duración, 60 dB, ISI 500 ms, ITI 10 seg.) indicó que la modulación sensorial de los pacientes con trastorno de pánico es significativamente diferente del grupo control y no difiere del grupo de pacientes esquizofrénicos (Figura 18). Ese déficit en la modulación sensorial parece estar asociado a una baja inhibición de la amplitud del segundo estímulo (Tabla 15).

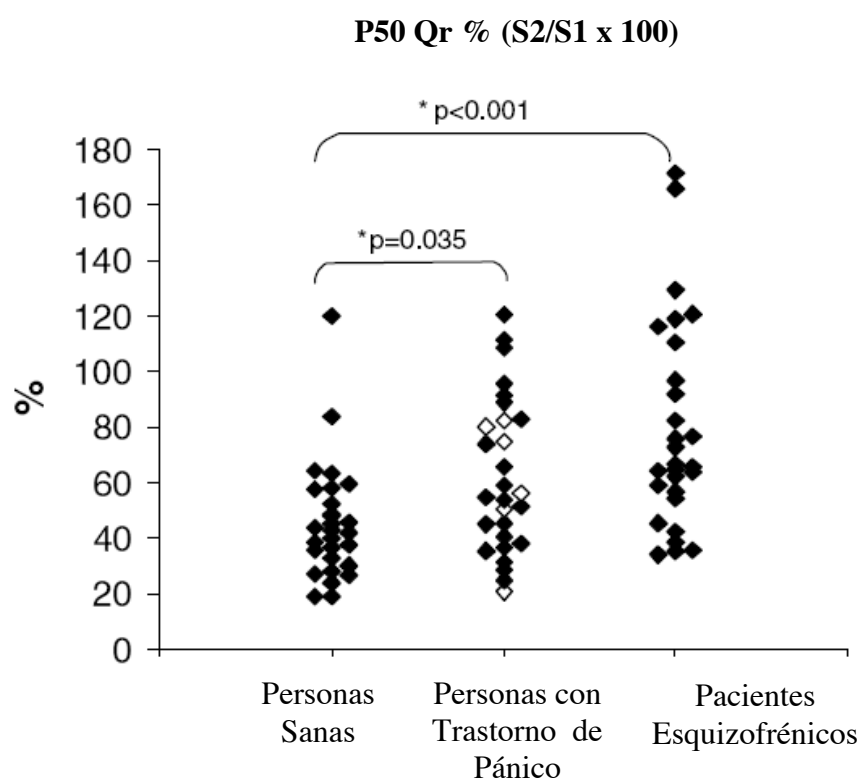


Figura 18 – Qr de P50 (%) en personas con trastorno de pánico (n= 28) con (♦) y sin (◊) tratamiento, personas sanas (n= 28) y pacientes con esquizofrenia (n= 28).

ANOVA ($F_{2,81} = 9.279$, $p < 0.001$) con Dunnett's T3 como test post-hoc. Personas con trastorno de pánico vs. personas sanas ($p = 0.035$). Pacientes con esquizofrenia vs. personas sanas ($p < 0.001$). Personas con trastorno de pánico vs. pacientes esquizofrénicos ($p = 0.172$). Fuente: Ghisolfi et al. (2006), modificado.

Tabla 15 – Valores (media $\pm$ desv. típica) de la razón de P50 (P50 Qr %), de la amplitud del primer estímulo (S1) y del segundo estímulo (S2) en microvoltios para personas sanas (n= 28), personas con trastorno de pánico (n= 28) y pacientes con esquizofrenia (n= 28).

Grupo	P50 Qr (%)	S1	S2
Personas sanas	45.4 $\pm$ 20.9	5.6 $\pm$ 2.9	2.1 $\pm$ 1.1
Personas con trastorno del pánico	62.5 $\pm$ 27.7*	6.5 $\pm$ 3.3	3.5 $\pm$ 1.7*
Pacientes con esquizofrenia	79.2 $\pm$ 37.3**	5.2 $\pm$ 3.1	3.3 $\pm$ 1.8**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ en comparación con el grupo de personas sanas. No se encontró ninguna diferencia significativa entre el grupo de personas con trastorno de pánico y los pacientes con esquizofrenia. Fuente: Ghisolfi et al. (2006), modificado.

1.3.6.3. Trastorno Obsesivo-Compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se caracteriza por la intrusión de pensamientos, sentimientos, ideas o sensaciones (obsesiones) que aumentan la ansiedad y por un comportamiento recurrente y repetitivo, que disminuye la ansiedad, como contar, verificar o evitar (compulsión) (Kaplan, Sadock y Grebb, 1997; Stein Dan, 2002). Herrmann et al. (2003) y Chamberlain et al. (2005) suponen que disfunciones cognitivas inhibitorias pueden estar relacionadas con síntomas del TOC.

Considerando que los procesos de condicionamiento y extinción del miedo se han relacionado con trastornos de ansiedad como el TOC, Nanbu et al. (2010) realizaron un estudio aplicando el mismo paradigma experimental utilizado por Kurayama et al. (2009) (véase apartado 1.3.7) en pacientes con ese diagnóstico para examinar los cambios en la supresión de P50 y de N1 asociados con el miedo.

Se evaluó la modulación sensorial del P50 y N1 en 39 personas diagnosticadas con TOC y 21 personas sanas. El grupo de personas con TOC presentó un P50Qr más elevado en la fase de adquisición y de extinción del miedo en comparación con la fase control. Además, en la fase de extinción, el P50Qr del grupo control fue significativamente menor que el del grupo con TOC. Aunque los P50Qr

de los dos grupos fueron más elevados en la fase de adquisición, en la fase de extinción el índice de los pacientes con TOC no volvió al valor de la fase control como sucedió con el grupo de personas sanas (véase Tabla 16). Esos resultados sugieren que la recuperación de la capacidad moduladora de P50 en la fase de extinción está retrasada en pacientes con TOC. Además, los autores suponen que el déficit modulador en la fase de extinción puede tener una relación con la base fisiopatológica del TOC.

A diferencia de los resultados obtenidos por Kurayama et al. (2009) donde la adquisición y la extinción del miedo condicionado parecían estar asociados a las modulaciones de P50 y de N1 en personas sanas, en la investigación de Nanbu et al. (2010) ese resultado no se reprodujo. La modulación sensorial del N1 (N1Qr) de los pacientes con TOC no presentó diferencia significativa de la modulación calculada para el grupo control en las tres fases (véase Tabla 16). Además, las modulaciones de los índices P50Qr y N1Qr no presentaron correlaciones entre sí en ninguna de las fases.

Tabla 16 – Valores de las medias y de las desviaciones típicas de las modulaciones sensoriales de P50 y de N1 calculadas utilizando la razón (Qr) en las tres fases del experimento, tanto para el grupo de personas sanas como para el grupo de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Modulación Sensorial		Fase 1: Control	Fase 2: Adquisición del Miedo	Fase 3: Extinción del Miedo
P50Qr	Personas sanas	0.544 ± 0.28	0.743 ± 0.37	0.532 ± 0.37
	Pacientes con TOC	0.616 ± 0.28	0.861 ± 0.45	0.810 ± 0.36
N1Qr	Personas sanas	0.531 ± 0.42	0.507 ± 0.28	0.526 ± 0.39
	Pacientes con TOC	0.571 ± 0.27	0.563 ± 0.28	0.588 ± 0.27

Fuente: Nanbu et al. (2010), modificado.

Con resultados contrarios a los de la fase control de Nanbu et al. (2010), Hashimoto et al. (2008) constataron diferencias en la modulación sensorial del P50 de 26 personas con trastorno obsesivo-compulsivo en comparación con 26 personas sanas aplicando un paradigma de estímulos pareados (3 series con 40 pares de clicks,

ISI= 500 ms, ITI= 10 seg., 70 dB, duración de 1 seg.). Se constató una diferencia significativa en la amplitud al S2 ($p= 0.012$) y también una diferencia en el P50Qr (en porcentaje) que fue significativamente ($p= 0.006$) más elevado en personas con TOC (68.4 ± 32.0) que en el grupo control (42.6 ± 32.7).

Los resultados mencionados en el párrafo anterior sugieren que el déficit en la modulación sensorial del P50 presentado por personas con TOC es debido a una incapacidad de esos pacientes para inhibir la respuesta al segundo estímulo. En esa investigación también se hicieron correlaciones entre el P50Qr y escalas de tests neuropsicológicos relacionados con la rapidez de procesamiento de la información (*Symbol digit modalities test*) y con la rapidez psicomotora y la atención (*Trail making test*) sin que se encontrasen correlaciones significativas. De esa manera, los autores señalaron que el déficit en la modulación sensorial de los pacientes con TOC puede estar involucrado con la fisiopatología de la enfermedad sin estar directamente asociado con los síntomas clínicos y los problemas neuropsicológicos de atención.

Las diferencias entre los resultados mencionados y entre las metodologías empleadas evidencian la necesidad de más investigaciones antes de establecer conclusiones sobre la modulación sensorial del P50 en pacientes con TOC.

En resumen, los estudios realizados con diferentes grupos patológicos señalan una gran diversidad. Con pacientes esquizofrénicos, aunque en la mayoría de las investigaciones se observa una menor capacidad inhibitoria de P50, no hay una total homogeneidad en los resultados. Por ejemplo, es importante esclarecer si las diferencias entre pacientes esquizofrénicos y personas de un grupo control están relacionadas con la amplitud del S1 o del S2, si las deficiencias en la modulación sensorial de P50 para ese grupo patológico están influidas por el tipo de medicina administrada y si los diferentes tipos de esquizofrenia tienen capacidades modulatorias distintas. También se han constatado déficits modulatorios de P50 en el trastorno bipolar y en pacientes depresivos, diferenciando en éstos los que responden o no al tratamiento. Para pacientes con trastorno de estrés postraumático, pánico y trastorno obsesivo-compulsivo, aunque la mayoría de las investigaciones indique problemas en la modulación sensorial de P50, es necesario estudiar con qué está

relacionada esa deficiencia. En patologías como el mal de Alzheimer aún no está claro si de hecho existe un déficit en la capacidad moduladora de P50 y, en personas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), parece que el desorden de desatención está relacionado con mecanismos neuronales diferentes de los involucrados con la modulación sensorial de P50 pues esos pacientes no presentan problemas en esa etapa del procesamiento de la información.

Algunos de los problemas encontrados en los grupos clínicos subrayan la necesidad de más estudios sobre la naturaleza y estabilidad del fenómeno de modulación sensorial de P50 con muestras de la población general.

1.4. ESTABILIDAD Y VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE LA MODULACIÓN SENSORIAL

Como acabamos de ver en el capítulo anterior, la modulación sensorial de P50 se ha considerado como un marcador o como un endofenotipo de determinadas manifestaciones clínicas o de personalidad. Sin duda, su utilidad como biomarcador dependerá en gran medida de su fiabilidad, es decir, será útil en la medida en que los índices obtenidos en distintos momentos temporales para una misma persona sean estables. También es muy importante conocer el grado de variabilidad inter-individual de los índices de modulación sensorial en la población general, lo que nos permitirá valorar en qué medida las desviaciones encontradas en poblaciones clínicas son o no significativas. Por este motivo, incluimos a continuación una breve revisión de los estudios sobre fiabilidad y sobre variabilidad inter-individual de estos índices.

1.4.1. Estabilidad test-retest de la modulación sensorial de P50.

A través del registro de P50 en sesiones de test y de retest, algunos estudios tratan de evaluar la estabilidad temporal de la modulación sensorial de este componente. En 1990, Kathmann y Engel hicieron una investigación de la modulación sensorial de P50 con 9 personas sanas y 6 pacientes esquizofrénicos

aplicando un intervalo de una semana entre la etapa test y la etapa retest. El grupo control presentó una correlación moderada entre las amplitudes de ambas sesiones ($r = 0.63$, $p < 0.05$ para S1 y $r = 0.59$, $p < 0.05$ para S2). El grupo de pacientes esquizofrénicos presentó correlaciones bajas tanto para la amplitud de S1 ($r = 0.48$, n.s.) como la de S2 ($r = -0.24$, n.s.) encontrándose que la amplitud al segundo estímulo disminuía, de forma significativa, en la fase retest (Tabla 17). Como se puede observar en la Tabla 17, los dos grupos estudiados reducen el Qr x 100 en retest. Esa tendencia está más clara en el grupo de pacientes esquizofrénicos pero no alcanzó significación estadística. Tampoco se encontraron correlaciones significativas entre los índices Qr de ambas sesiones (el P50Qr presentó correlaciones test-retest bajas y no significativas para ambos grupos).

Tabla 17 – Valores (medias $\pm$ desv. típicas) de las amplitudes para el primer estímulo (S1), el segundo (S2) y para las razones Qr (en porcentaje) en ambos grupos, con las correspondientes pruebas t.

	TEST	RETEST	PRUEBAS-T
Grupo Control (N= 9)			
S1 (μV)	3.3 ± 0.4	3.2 ± 0.4	n.s.
S2 (μV)	2.1 ± 0.3	1.7 ± 0.3	n.s.
Qr x 100	74.1 ± 10.4	56.3 ± 9.9	n.s.
Pacientes Esquizofrénicos (N= 6)			
S1 (μV)	2.8 ± 4.3	2.7 ± 0.4	n.s.
S2 (μV)	3.4 ± 0.8	0.7 ± 0.4	$P < 0.05$
Qr x 100	151.0 ± 46.3	31.5 ± 14.9	n.s. ($p=0.07$)

Fuente: Kathmann y Engel (1990), modificado.

La comparación de las modulaciones individuales a largo plazo (una semana) apunta a una diversidad del tipo de modulación de los sujetos independientemente de que de pertenecieran al grupo de personas sanas o de pacientes con esquizofrenia. En la Figura 19 es posible observar que hay individuos que cambian de un proceso de habituación (valores de Qr menores que 100) a un proceso de deshabituación

(valores mayores que 100) entre el test y el retest, o al revés, y personas que mantienen en mismo mecanismo moduladorio en las dos etapas del estudio.

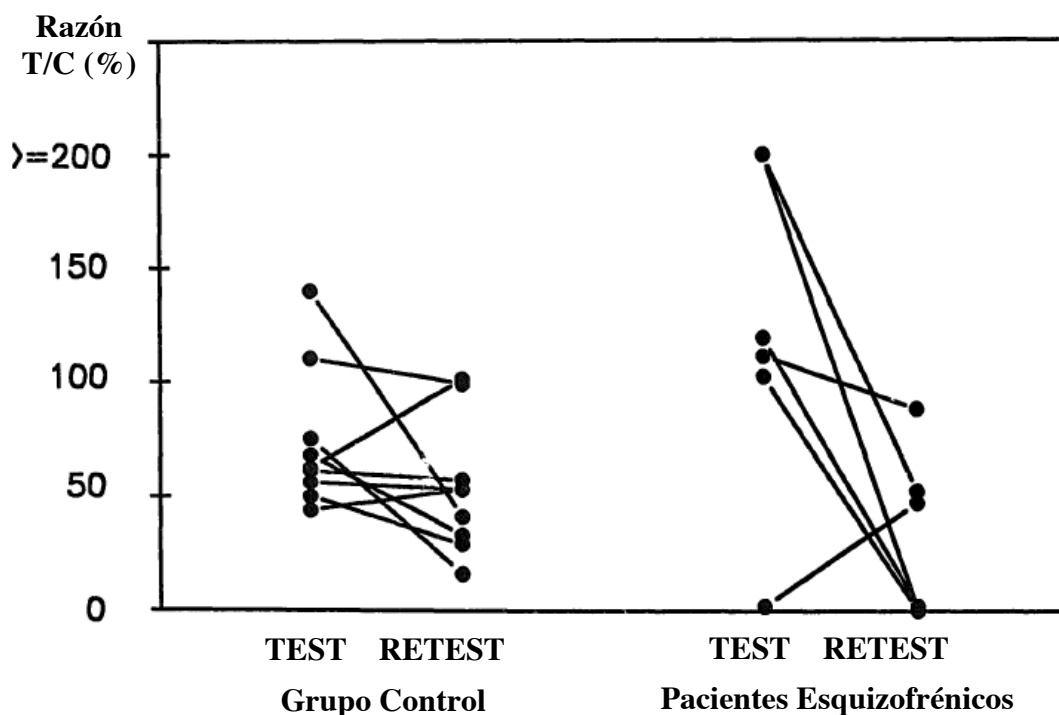


Figura 19 – Cambios en el $Qr \times 100$ en la etapa test y retest (9 personas sanas y 6 pacientes esquizofrénicos). Fuente: Kathmann y Engel (1990), modificado.

Boutros, Overall y Zouridakis (1991) también compararon la fiabilidad de Qr y la de los valores de amplitud de P50 a S1 y S2, en sesiones test y retest separadas por una semana, y constataron que los valores de amplitud permanecían estables mientras que el índice Qr mostraba una menor fiabilidad. Variando los parámetros del paradigma (número de estímulos y número de sesiones), los coeficientes de correlación obtenidos entre las sesiones de test y retest fueron los siguientes: 0.81 para la amplitud de S1, 0.71 para S2 y 0.15 para Qr .

Lamberti et al. (1993) también realizaron estudios en esa misma dirección, obteniendo coeficientes de correlación test-retest entre 0.61 y 0.69 para S1, entre 0.45 y 0.55 para S2 y entre 0.12 y 0.54 para Qr . Cabe resaltar que los valores de fiabilidad en la investigación de Boutros et al. (1991) y en la de Lamberti et al.

(1993) fueron calculados específicamente para una comparación con los datos del estudio de Smith et al. (1994) mencionado a continuación.

Smith et al. (1994) evaluaron la fiabilidad de la razón Q_r obteniendo correlaciones test-retest entre 0.76 y 0.80 para S_1 , entre 0.26 y 0.64 para S_2 y 0.00 para Q_r .

Frente a estos datos que sugieren una escasa fiabilidad del índice Q_r , Smith et al. (1994) analizaron como alternativa las tres ecuaciones que se describen a continuación:

$$\text{a) } Q_d = A(S_1) - A(S_2) \quad \text{b) } Q_1 = \frac{A(S_1) - A(S_2)}{A(S_1) + A(S_2)} \quad \text{c) } Q_2 = A(S_2) - S_2'$$

Donde S_2' es la regresión de S_2 en S_1 .

Los autores reanalizaron sus propios datos y los de Boutros et al. (1991) y Lamberti et al. (1993), y observaron que las fórmulas Q_1 y Q_2 presentaron coeficientes de fiabilidad comprendidos entre 0.00 a 0.65 y entre 0.00 a 0.40 respectivamente (Tabla 18), mientras que el índice Q_d presentó una fiabilidad entre 0.26 y 0.54, según los estudios. Smith et al. (1994) propusieron que el índice de diferencia, Q_d , es una alternativa prometedora en la evaluación del *sensory gating*, por presentar menores variaciones entre los índices de fiabilidad en función del número de ensayos y por presentar valores medios que superan los de Q_r .

Tabla 18 – Ecuaciones para Q y sus índices de fiabilidad

Autores	Ecuaciones		
	$Q_d = A(S_1) - A(S_2)$	$Q_1 = \frac{A(S_1) - A(S_2)}{A(S_1) + A(S_2)}$	$Q_2 = A(S_2) - S_2'$
Smith et al. (1994)	0.54 y 0.41 ^Δ	0.21 y 0.00 ^Δ	0.19 y 0.00 ^Δ
Boutros et al. (1991)	0.40	0.18	0.38
Lamberti et al. (1993)	0.26 y 0.47 ^Δ	0.58 y 0.65 ^Δ	0.38 y 0.40 ^Δ

^Δ Dependiendo del número de ensayos. Para Smith et al. (1994), el número de ensayos es respectivamente 60 y 120, y para Lamberti et al. (1993), 30 y 60. Tabla tomada de Smith et al. (1994).

Al comparar la fiabilidad test-retest, hay estudios como el de Fuerst et al. (2007) que apuntan a una diferencia entre los resultados dependiendo de si la modulación sensorial de P50 es medida utilizando Qd o Qr. Al evaluar 30 personas sanas (utilizando el paradigma de estímulos pareados con 60 pares de estímulos, ISI de 500 ms, ITI de 8 seg., 4 ms de duración y 90 dB) en dos registros hechos en un mismo día, el P50Qr no presentó correlación entre ambos momentos mientras que el P50Qd tuvo una correlación moderada de 0.61 ($p < .001$). Como en ese artículo no se presentan los gráficos de correlación, no es posible visualizar si para P50Qr podría existir algún tipo de correlación que no sea lineal. Por otro lado, en el artículo de Hall et al. (2006) que compara la modulación¹⁷ de 19 gemelos monocigóticos sanos en un intervalo de 7 hasta 56 días, se encontró un coeficiente de correlación intra-clase (ICC) de 0.66 para el Qr. Los autores sugieren que el P50Qr debe de ser mantenido como endofenotipo para investigaciones psiquiátricas. No consideramos los datos informados para Qd, pues este índice fue calculado como la diferencia S2-S1, al revés de lo normalmente empleado en otras investigaciones.

En línea con los resultados mencionados en el párrafo anterior, el grupo de Rentzsch et al. (2008) evaluaron la fiabilidad de P50 con intervalos de 4 semanas, encontrando mejores ICCs para el P50Qd que para el P50Qr. Además, observaron que la manera de medir la amplitud del P50 influyó en los resultados pues cuando la amplitud se midió del pico hasta la línea de base hubo una correlación significativa de 0.47 ($p < .001$) para P50Qr entre las sesiones de test y retest, mientras que al medir la amplitud de pico a pico no se encontró ninguna correlación.

Otros estudios miden la modulación sensorial de P50 con Qr y con Qd, encontrando resultados coherentes entre sí (Boutros y Belger, 1999; Kho et al, 2003; Arnfred y Chen, 2004).

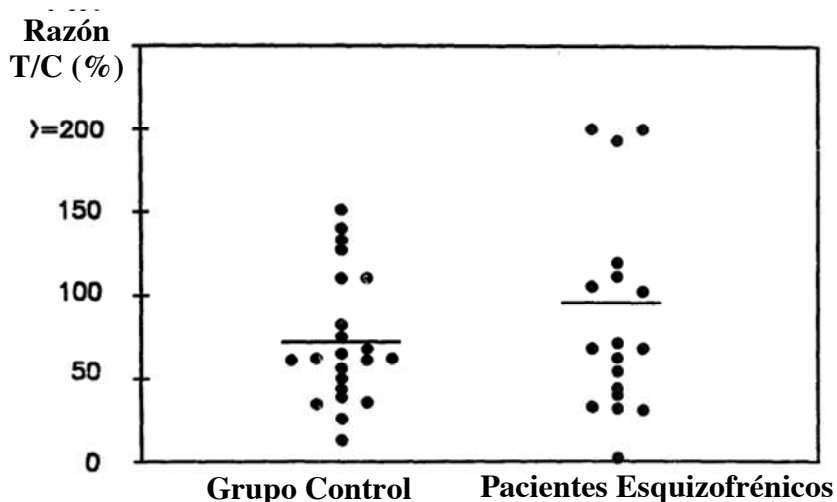
¹⁷ El paradigma de clicks pareados estuvo compuesto por 4 bloques con 30 pares de clicks idénticos (1 ms de duración, ISI= 500ms, ITI= 10seg.) cada uno. La amplitud de P50 fue medida de pico a pico en Cz.

En conjunto, estos resultados sugieren la conveniencia de desarrollar nuevos métodos de medida de P50 y de su modulación sensorial, que aporten mejoras en cuanto a su fiabilidad.

1.4.2. Variabilidad inter-individual de la modulación sensorial de P50

Los estudios hechos con personas sanas y también con poblaciones patológicas suelen trabajar con promedios grupales tanto para valores de amplitud como para el cálculo de los índices Qr y Qd. Sin embargo, en muchos de los gráficos presentados en los artículos, las modulaciones individuales aparecen detalladas y muestran una gran heterogeneidad entre los individuos.

Al comparar la modulación sensorial del P50 de 18 pacientes esquizofrénicos y 22 personas sanas, Kathmann y Engel (1990) encontraron medias grupales (Qr x 100) que no diferían significativamente entre los grupos. Además, los valores de Qr de los dos grupos indicaban el mismo mecanismo modulador de habituación. Al presentar la distribución de las razones de cada individuo (Figura 20), es posible observar que tanto en el grupo de personas sanas como en el grupo de pacientes esquizofrénicos, hay sujetos que presentan mecanismos de habituación (valores inferiores a 100) y de deshabitación (valores superiores a 100).



Otros estudios también muestran en sus figuras o tablas una diversidad de los mecanismos modulatorios individuales en poblaciones normales y patológicas. Boutros et al. (1991) realizaron 6 registros de la modulación sensorial de P50 en 3 sesiones separadas por al menos 1 semana, con 2 registros cada día. Participaron de su investigación 10 personas sanas. El paradigma estuvo compuesto por pares de clicks idénticos con un ISI de 500 ms, un ITI de 10 segundos durante unos 10-12 minutos. P50 fue identificado como el mayor pico positivo dentro de la latencia de 35-70 ms después de la presentación del estímulo auditivo. De los 60 registros realizados (6 registros para cada individuo), los autores afirman que, en comparación con la amplitud de S1, hubo un aumento en la amplitud de S2 en 30% (18 registros) y que el aumento en la amplitud de S2 varió entre 4% y 400%. Uno de los individuos llegó a mostrar aumento de P50 al S2 en 5 de sus 6 registros.

Kisley et al. (2004) aplicaron un paradigma de estímulos apareados en personas sanas y aunque encontraron un Qr medio de 0.40 ± 0.25 , los autores indican que el rango de éste fue de 0.00 hasta 1.17. Es decir, en su muestra había individuos con una supresión del 100% y otros en los que no había ninguna supresión (con Qr mayor que 1).

En el estudio de Ghisolfi et al. (2006), es posible observar (ver Figura 21) que tanto en el grupo de personas sanas como en el grupo de pacientes (con esquizofrenia o trastorno de pánico) hay individuos con Qr mayores que 100, lo que indica un mecanismo de *gating in* o deshabitación ante estímulos idénticos. Lo que se observa es que el número de sujetos con este tipo de mecanismo es mayor cuando las poblaciones son patológicas. Otro aspecto importante es que si consideramos que la modulación sensorial en personas sanas suele tener un valor de Qr más pequeño que 0.51 (Adler et al., 1982; Adler et al., 1998; Freedman et al., 1983; Potter et al., 2006), vemos que hay varias personas del grupo control que presentan un Qr mayor que 50%.

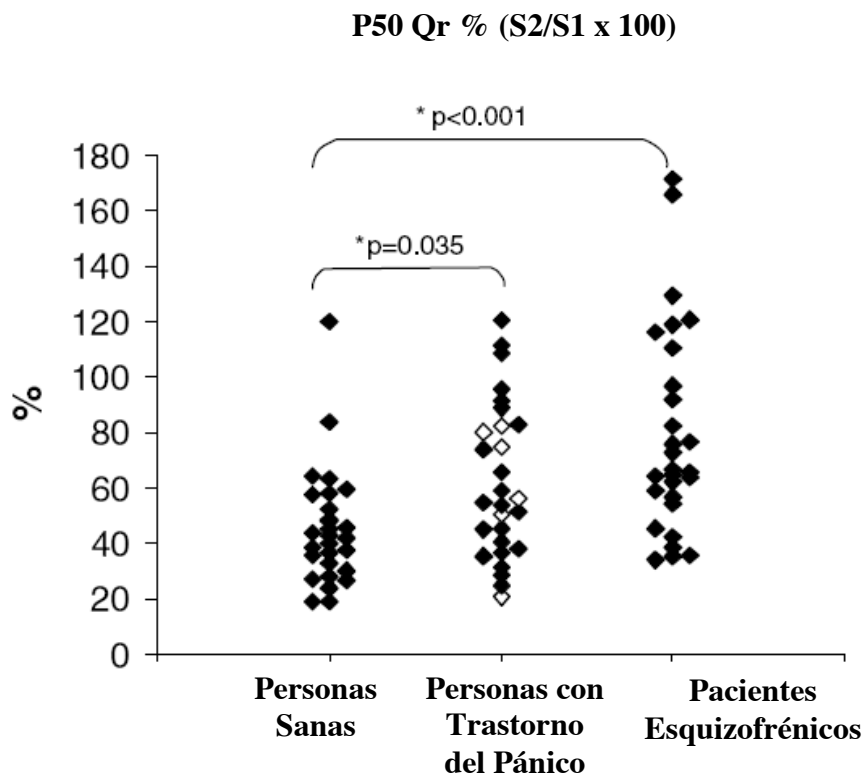


Figura 21 – Qr de P50 (%) en personas con trastorno de pánicos (n= 28) con (♦) y sin (◇) tratamiento, personas sanas (n= 28) y pacientes con esquizofrenia (n= 28).

ANOVA ($F(2,81) = 9.279$, $p < 0.001$) con Dunnett's T3 como test post-hoc. Personas con trastorno del pánico vs. personas sanas ($p = 0.035$). Pacientes con esquizofrenia vs. personas sanas ($p < .001$). Personas con trastorno del pánico vs. pacientes esquizofrénicos ($p = 0.172$). Fuente: Ghisolfi et al. (2006), modificado.

A diferencia de los estudios hechos con adultos, la variabilidad de mecanismos moduladores individuales encontrada por Davies et al. (2009) en su investigación sobre la maduración de la modulación sensorial en niños con trastorno de procesamiento sensorial (véase apartado 1.2.9) puede estar relacionada con la edad de los niños. El P50Qr de los niños sanos es de 0.58 ± 0.31 indicando un *gating out*. En la Figura 22 es posible observar que la mayoría de los niños tiene un P50Qr menor que 1.0 pero existen algunos que presentan P50Qr mayores que 1.0, indicando una vez más un mecanismo de deshabitación.

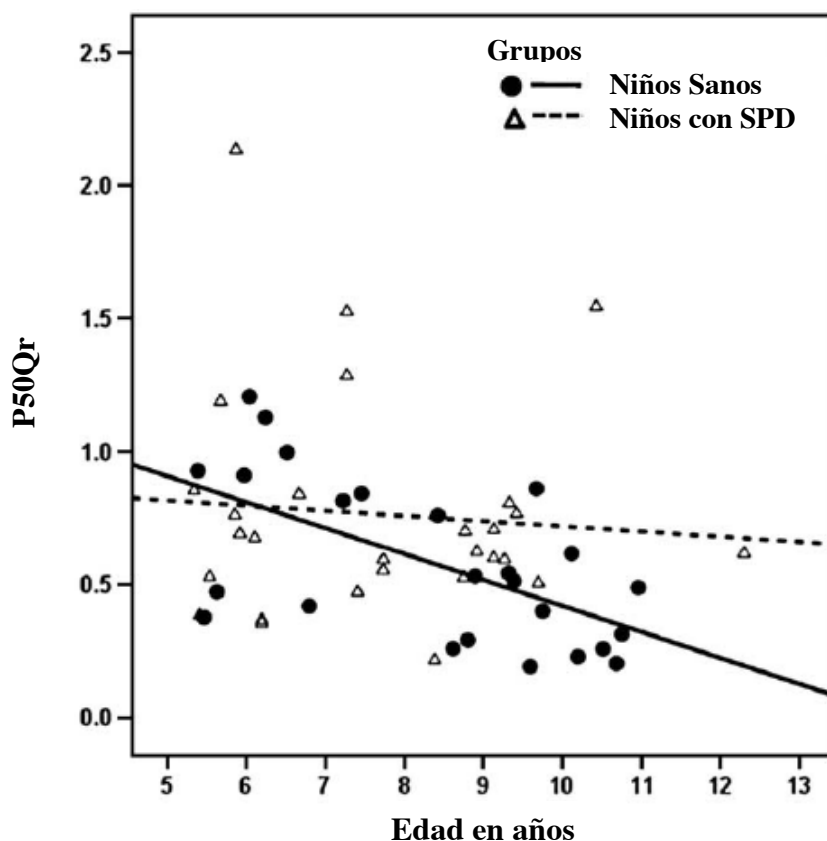


Figura 22 – Gráfico de la modulación sensorial de P50 calculada utilizando la razón (Qr) para cada sujeto.

El P50Qr de los niños sanos está representado por círculos y el P50Qr de los niños con SPD está representado por triángulos. Fuente: Davies et al. (2009), modificado.

Parece que la variabilidad de los mecanismos moduladores interindividual es un patrón constante que aparece en distintas edades, incluso considerando niños. En la investigación de Henkin et al. (2010) también se observó cierta variabilidad en el grupo de niños sanos, en el que de 10 participantes, 4 presentaron una supresión (valores mayores que 0 en la Figura 23) y 6 presentaron un mecanismo de deshabitación frente a la información repetitiva (valores menores que 0 en la Figura 23).

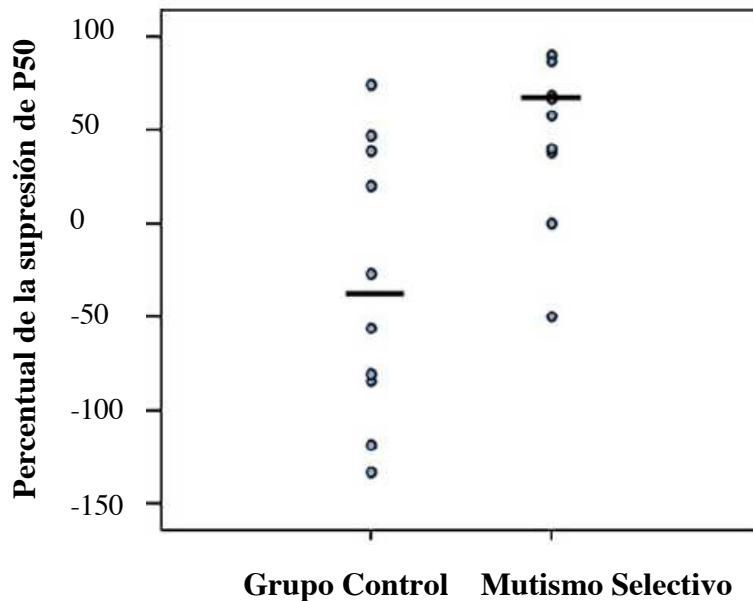


Figura 23 – Porcentaje individual de la supresión de P50 ($[1 - S2/S1] \times 100$) en el grupo de personas con mutismo selectivo y en el grupo control. Las medianas son representadas por las líneas horizontales. Fuente: Henkin et al. (2010), adaptada.

Otro estudio que replica la variabilidad de las modulaciones sensoriales en el grupo de personas sanas es el de Olincy et al. (2010). El grupo control en esa investigación fue constituido a partir de registros realizados en diferentes comunidades. A pesar de que el grupo control tenía una apariencia homogénea y presentaba un P50Qr medio de 0.38 ± 0.32 , se observaron en él tanto valores propios del grupo control (supresiones entre 86 y 49%) como valores más elevados que lo considerado característico de un grupo control (supresiones inferiores a 49%) e incluso que indican mecanismos de *gating in* ($Qr > 1$) (véase Figura 24). Lo mismo se reprodujo en el gráfico de distribución del P50Qr en personas normales en el estudio de Lijffijt et al. (2009b). En la Figura 25 es posible observar que el grupo control tiene valores de $Qr \times 100$ que van de 0 hasta >100 .

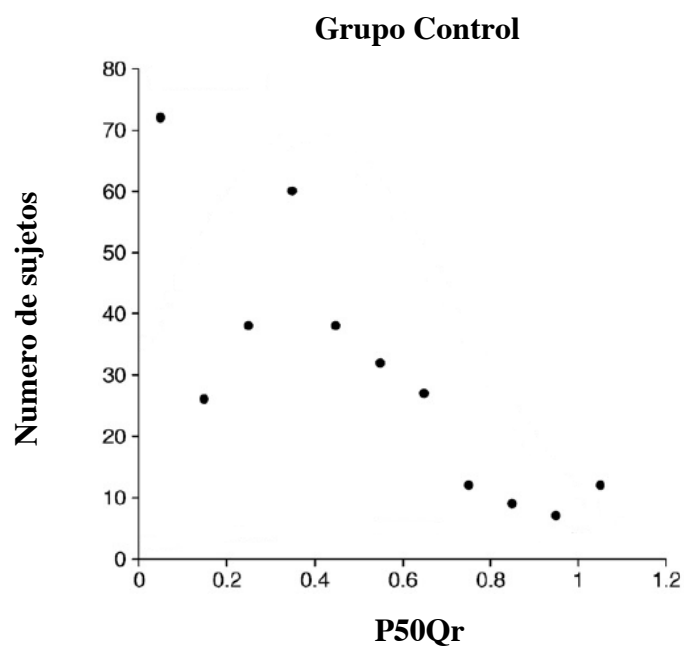


Figura 24 – Histograma (puntos) de P50Qr del grupo control medido en los diferentes lugares (comunidades) de registro.

Fuente: Olincy et al. (2010), modificado.

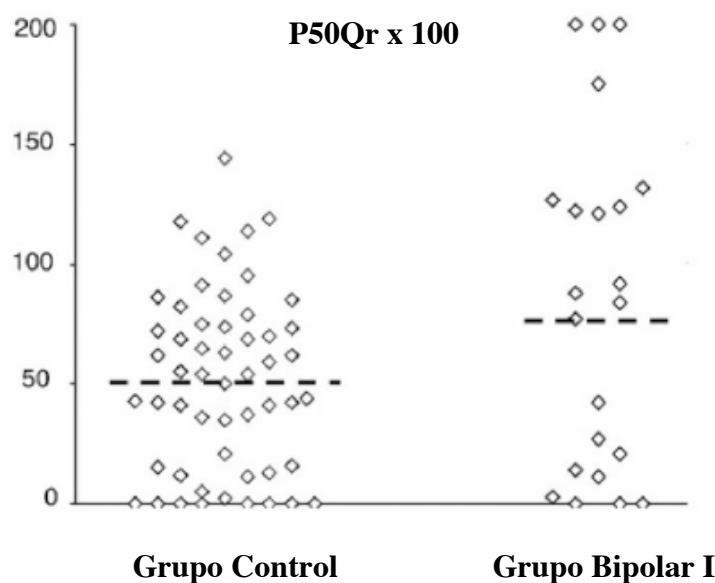


Figura 25 – Distribución del P50Qr x 100 para el grupo control (n= 54) y el grupo de bipolares I (n= 22) a partir de los registros hechos en Cz.

Fuente: Lijffijt et al. (2009b), modificado.

En 2008 Patterson et al. hicieron un estudio meta-analítico de la modulación sensorial de P50 en pacientes esquizofrénicos y personas sanas. Ellos analizaron 84 artículos, que en conjunto incluían 1445 pacientes esquizofrénicos y 1975 personas sanas con edades medias, respectivamente, de 28 hasta 46.8 (19–61) años y de 21.3 hasta 47.8 (16–57) años. La duración de los clicks varió entre 0.04 hasta 10 ms con la mayoría de los clicks entre 0.04 y 4 ms. La intensidad de los clicks también varió entre 70 y 120 dB, aunque la mayoría aplicaron intensidades entre 75 y 90 dB. Presentaron los valores de P50Qr calculados para el grupo de esquizofrénicos (primera columna) y para los grupos controles (de la columna 2 hasta la 7 son medias de grupo mientras que de la columna 8 hasta la 15 son los valores para los individuos) en función de las universidades que hicieron los estudios (véase Figura 26). Se puede observar un largo rango de valores de P50Qr en el grupo control, sobre todo cuando se analizan los valores individuales. En los casos individuales, se observan a menudo valores de P50Qr mayores que 100, aunque la media del grupo indique mecanismos de *gating out*.

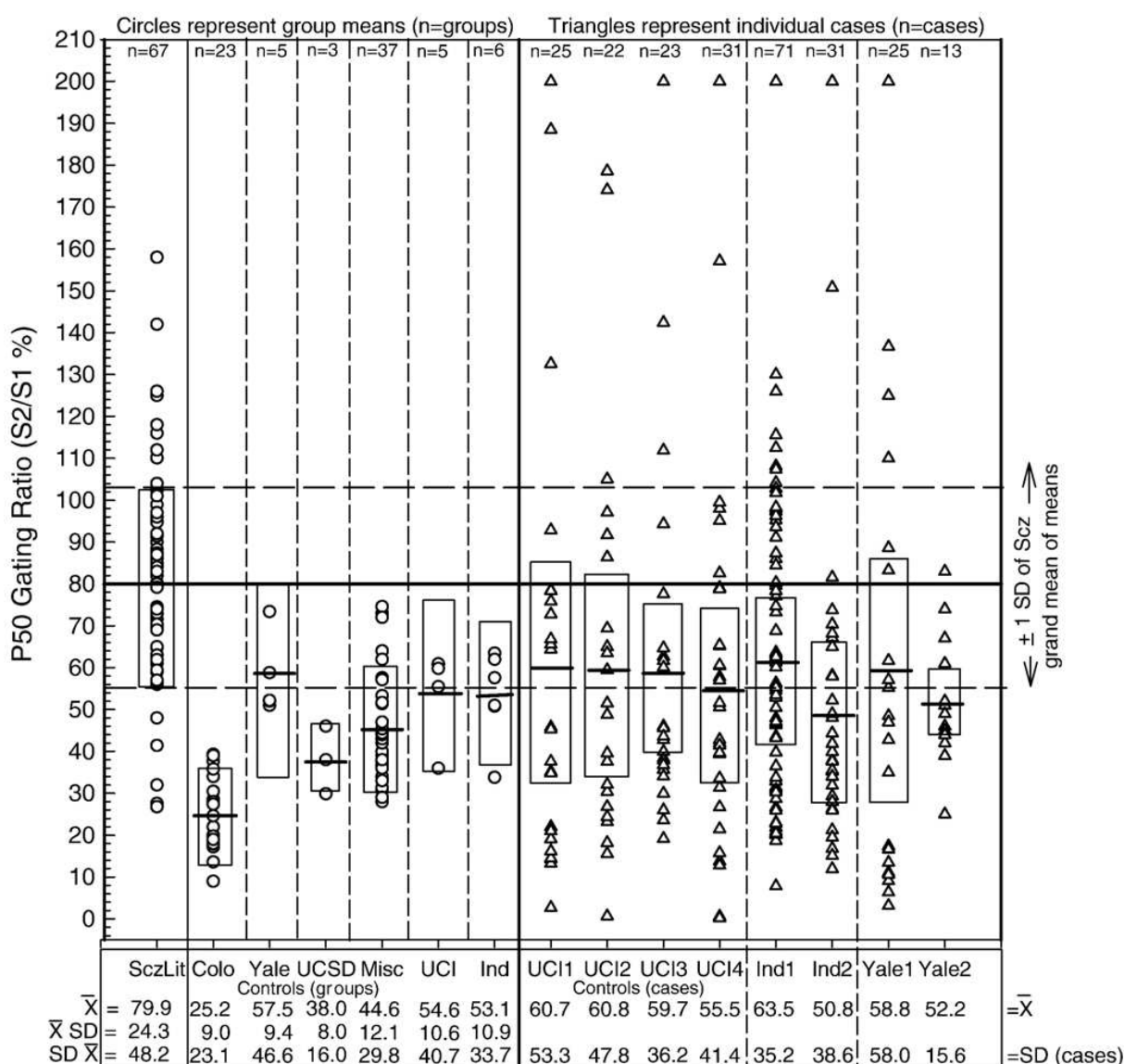


Figura 26 – Valores de P50Qr x 100 para pacientes esquizofrénicos y para los grupos controles de 84 investigaciones.

Los valores medios para el grupo de pacientes con esquizofrenia están en la primera columna con círculos (SczLit). Los valores medios de los grupos control están categorizados según las universidades que hicieron las investigaciones. Tres artículos fueron de Yale, 3 de UC San Diego (UCSD), 23 del Colorado (Colo) y 37 de otras universidades (Misc) que están representados por círculos en las 4 columnas siguientes. Los triángulos en las columnas 8 a 15 representan los valores de P50Qr x 100 para los individuos de 4 investigaciones de la Universidad de California (UCI), 2 de la Universidad de Indiana (Ind) y 2 de Yale. Fuente: Patterson et al. (2008), modificado.

Otras investigaciones que no evalúan diferencias moduladoras entre poblaciones normales y patológicas pero sí entre hombres y mujeres sanos también presentan casos de *gating out* ante pares de estímulos idénticos en la población general. Por ejemplo, en el estudio de Hetrick et al. (1996) (ver apartado 1.2.9.), aunque los promedios del grupo para hombres y para mujeres indiquen mecanismos de habituación (respectivamente $Qr = 33.79 \pm 33.55$ y $Qr = 51.05 \pm 41.87$), el gráfico de distribución de los Qr individuales pone de manifiesto que en los dos grupos hay valores mayores que 100 (Figura 27).

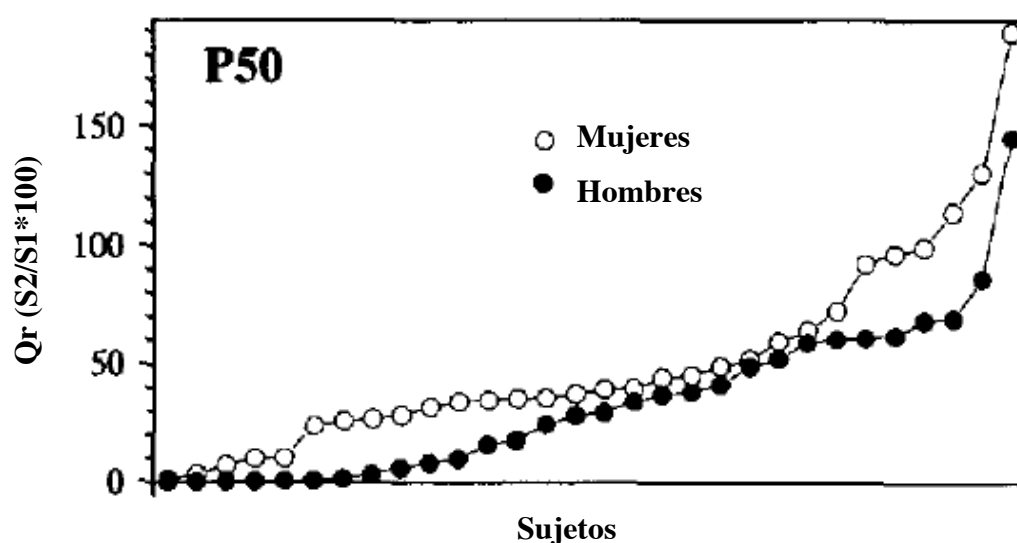


Figura 27 – Razones (Qr) de P50 x 100 de hombres y mujeres representadas individualmente en orden ascendente.
Fuente: Hetrick et al. (1996), modificado.

Estudios con personas sanas también muestran una importante variabilidad inter-individual en los índices moduladores para N1. En un estudio que trataba de analizar las influencias genéticas en la modulación sensorial de P50, N1 y P2, con una muestra de 54 gemelos monocigóticos y 55 gemelos dicigóticos, Anokhin et al. (2007) diferenciaron entre personas que presentan alta inhibición sensorial y baja inhibición sensorial, tanto en P50 como en N1. Incluso se observó que los índices Q para P50 señalan mecanismos de deshabitación a la estimulación repetida, aún cuando son personas sin ninguna patología (Figura 28 y Figura 29).

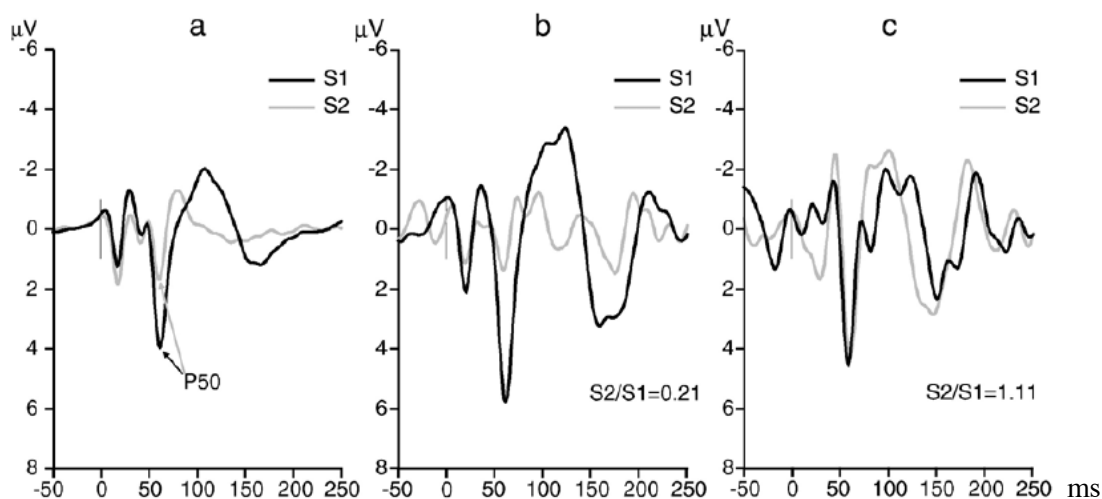


Figura 28 – Efecto de la supresión de P50: Promedio de toda la muestra (a); promedio de 2 sujetos con alta inhibición del S2 (b); y con baja inhibición del S2 (c). El inicio del clic está en el 0 ms. S1: línea negra; S2: línea gris. Fuente: Anokhin et al., 2007.

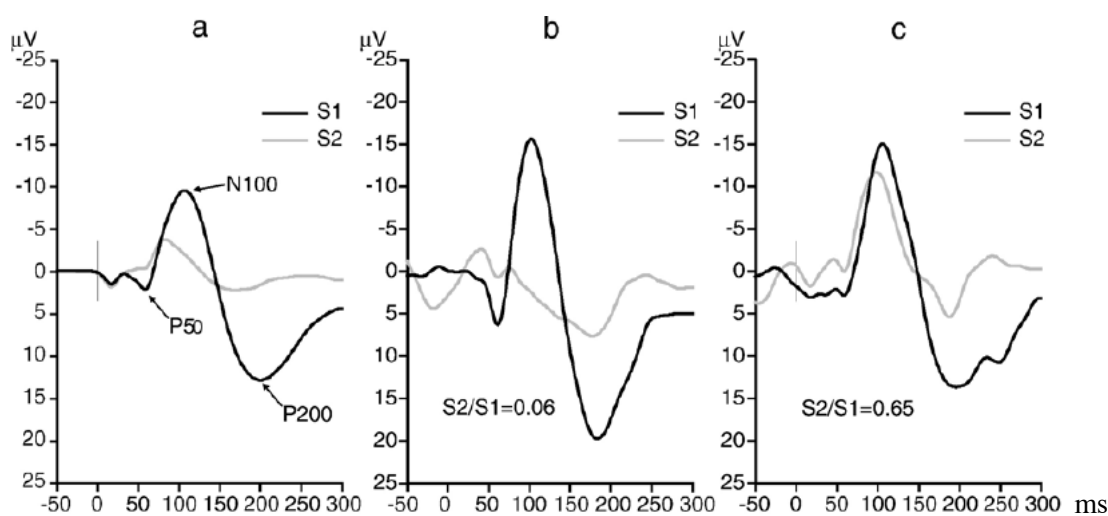


Figura 29 – Efecto de la supresión de N1: Promedio de toda la muestra (a); promedio de sujetos con alta inhibición del S2 (b) y con baja inhibición del S2 (c). El inicio del clic está en el 0 ms. S1: línea negra; S2: línea gris. Fuente: Anokhin et al. (2007).

En conjunto, estas investigaciones ponen en evidencia que aunque los promedios grupales de los valores de modulación sensorial son coherentes con los valores típicos de personas sanas, hay una gran proporción de sujetos en los grupos control cuyos valores son característicos de muestras patológicas. En concreto, estos

estudios informan de mecanismos de deshabitación para estímulos pareados idénticos en personas sin ninguna patología. De cara a estimar la utilidad clínica de la modulación sensorial de P50, es importante considerar esa variabilidad y establecer datos normativos a partir de muestras de la población general.

1.5. GENERADORES NEURONALES DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE P50

Aún no se sabe con exactitud cuales son las estructuras anatómicas cerebrales relacionadas con la función moduladora del P50. Aunque el componente P50 auditivo es generado en la corteza auditiva primaria y en el tálamo, se ha indicado que los generadores neuronales de su modulación sensorial se extienden a otros mecanismos neuronales, abarcando estructuras no auditivas.

Pacientes con epilepsia temporal, comparados con pacientes con epilepsia en el lóbulo frontal, han mostrado amplitudes de P50 al S1 reducidas, lo que permite indicar la participación de generadores ubicados en el lóbulo temporal (Weate, Moore y Drake, 1995). En 2007, Korzyukov et al. utilizaron registros intracraneales en 9 pacientes epilépticos (5 pacientes tuvieron registros hechos en el hemisfério derecho y 4 en el izquierdo). Aplicando un paradigma con 100 estímulos pareados idénticos (1500 Hz, 85 dB, 4 ms de duración) y utilizando una nueva metodología de evaluación de la modulación sensorial, el *Gating Difference Wave* (GDW) que consistía en la reducción punto por punto de la amplitud de S2-S1, ellos identificaron el lóbulo frontal como el lugar de mayor actividad neuronal en el momento de la inhibición de la amplitud de S2. En la Figura 30, por ejemplo, están señaladas las áreas de mayor activación para el GDW para 4 de los 5 sujetos con registros en el hemisferio derecho. Se puede observar que para esos 4 sujetos hubo una activación del lóbulo frontal derecho relacionado con la modulación sensorial en la latencia de P50.

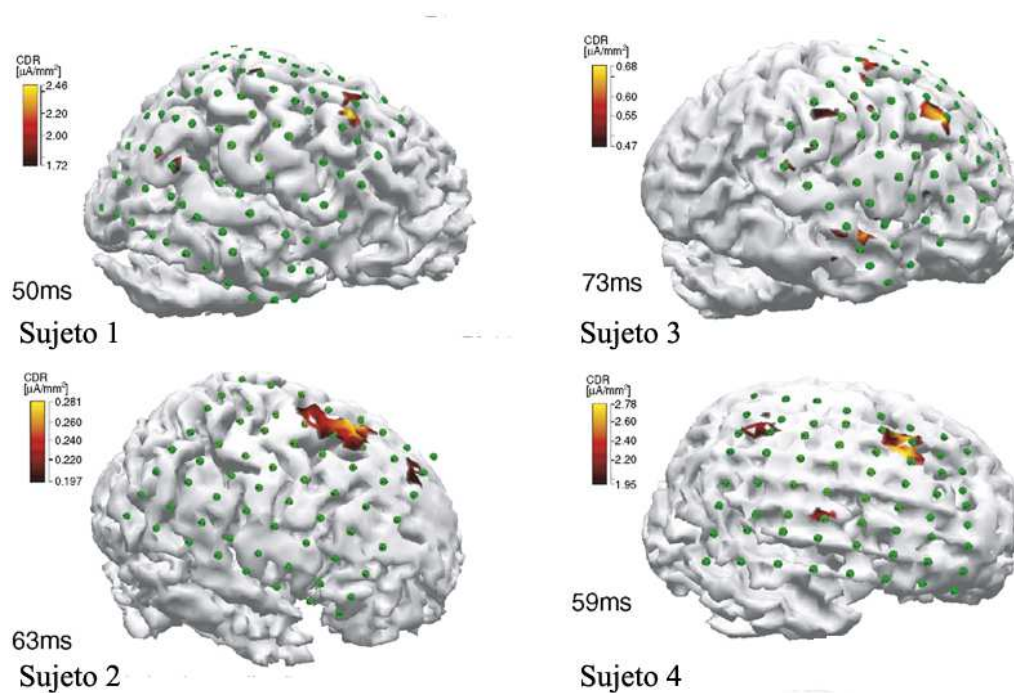


Figura 30 – Áreas de mayor activación para el GDW calculadas con LORETA.
Fuente: Korzyukov et al. (2007), modificada.

Investigaciones con personas que han sufrido algún tipo de lesión cerebral también proporcionan algunas evidencias indirectas sobre los generadores del P50 *sensory gating*. Knight et al. (1999) han constatado que personas con lesiones prefrontales laterales también presentan una menor capacidad de habituación del componente P50.

También se ha investigado el papel del hipocampo en la modulación sensorial. Para eso, se han hecho estudios con ratas que permitan elucidar los substratos neuronales implicados en humanos, más difícilmente investigables. El componente N40 (equivalente al P50 en humanos) registrado directamente en el hipocampo de las ratas, aparece de forma simultánea al componente N40 registrado en la superficie de la cabeza (Boutros et al., 1997). Además, investigaciones como la de Bickford-Wimer et al. (1990) y Moxon et al. (1999), por ejemplo, han constatado que el componente N40 registrado en el hipocampo reduce su amplitud con la repetición de estímulos auditivos.

Con el objetivo de determinar la contribución de diferentes regiones del cerebro humano al *sensory gating*, Grunwald et al. (2003) registraron respuestas neurocorticales e hipocámpicas para estímulos pareados utilizando electrodos de profundidad en pacientes epilépticos.

En esa investigación se constató un filtrado sensorial en dos áreas: una en la región temporo-parietal (cercana a la cisura de Silvio y corteza auditiva primaria, área 41) equivalente al área de Brodmann 2 y 22 (Figura 31); y otra en la corteza prefrontal abarcando las áreas 6 y 24 de Brodmann (Figura 31). No se encontró ninguna otra respuesta en la latencia de P50 fuera de esas regiones (Grunwald et al., 2003), pero si un pico negativo más tardío (alrededor de los 250 ms) que disminuyó al S2 en relación al S1. Estos resultados sugieren que el hipocampo podría estar implicado en etapas tardías del filtrado de la información auditiva (Boutros et al., 2005).

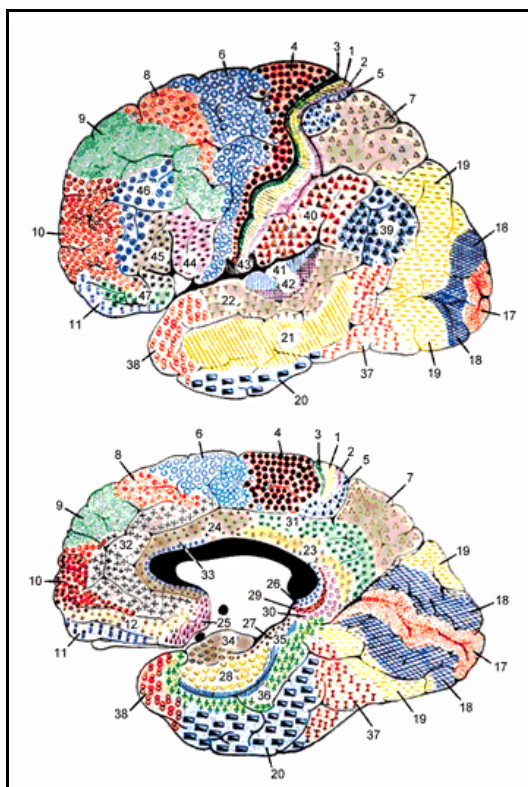


Figura 31 – Mapa de las áreas de Brodmann¹⁸.

¹⁸ Fuente: <http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>

En una investigación posterior, que utilizaba electrodos de profundidad en el lóbulo temporal medial de pacientes esquizofrénicos, Boutros et al. (2005) tampoco encontraron evidencias del *P50 sensory gating* en regiones hipocámpicas. Las deflexiones registradas en esta región ocurrieron más tardíamente y estuvieron representadas principalmente por bajas frecuencias. Se observó una negatividad, que se inició en una latencia de 190 ms y tuvo su pico máximo en 440 ms, y una reducida respuesta al S2, que ocurrió antes del retorno del potencial evocado a la línea de base, por lo que no pudo ser claramente observada. Rosburg et al. (2004) han especulado que la supresión de la actividad neuronal para el S2 en un ISI de 500 ms puede estar asociada con la formación de un trazo de memoria sensorial.

Posteriormente, Rosburg et al. (2008b) tampoco apoyaron la participación del hipocampo en la generación de P50 y en su modulación. Al evaluar la modulación sensorial del P50, N1 y P2 con electrodos intrahipocámpicos en pacientes epilépticos con esclerosis hipocámpica unilateral o bilateral, los autores no observaron un impacto del diagnóstico sobre la topografía del P50.

Una investigación que ha utilizado de manera combinada el EEG y la IRMf (imagen por resonancia magnética funcional) ha sido la de Tregellas et al. (2007). El objetivo era investigar la neuroanatomía funcional del déficit en la modulación sensorial de P50 en pacientes esquizofrénicos. Para conciliar un registro de modulación sensorial con el ruido del escaneo de la IRMf, los autores utilizaron la *clustered volumen acquisition* (CVA – adquisición del volumen por agrupamiento) que es una técnica de escaneo que adquiere las laminas para cada volumen del cerebro en 2 segundos al final del periodo de escaneo repetitivo. El CVA presenta un periodo de silencio en el cual estímulos acústicos pueden ser presentados sin interrupciones y sin ser contaminados por el ruido (Okada y Nakai, 2003). Otro aspecto que dificulta el estudio de la modulación sensorial con IRMf es la resolución temporal que es en segundos mientras que en el EEG/MEG se obtiene registros en milisegundos. Para solucionar esa dificultad, se utilizó un paradigma con clicks repetidos (con un ISI de 500 ms), en vez de utilizar dos clicks pareados, y se midió la modulación sensorial comparando los resultados de los clicks repetidos con el resultado de un click solo. De ese modo, se realizó el registro simultáneo

electrofisiológico y de IRMF con tres paradigmas en 12 personas sanas y en 12 pacientes esquizofrenicos. Después del escaneo hubo un periodo de 6 seg. de silencio comun a los tres paradigmas seguido de un periodo de 4 seg. que podía ser de silencio, de un click o de 9 clicks sucedido por un periodo de 2 seg. de silencio (Figura 32). Para el EEG, fue aplicado un paradigma de estímulos pareados (ITI de 10 seg. e ISI de 500 ms como descrito en 2004 por Adler et al.)

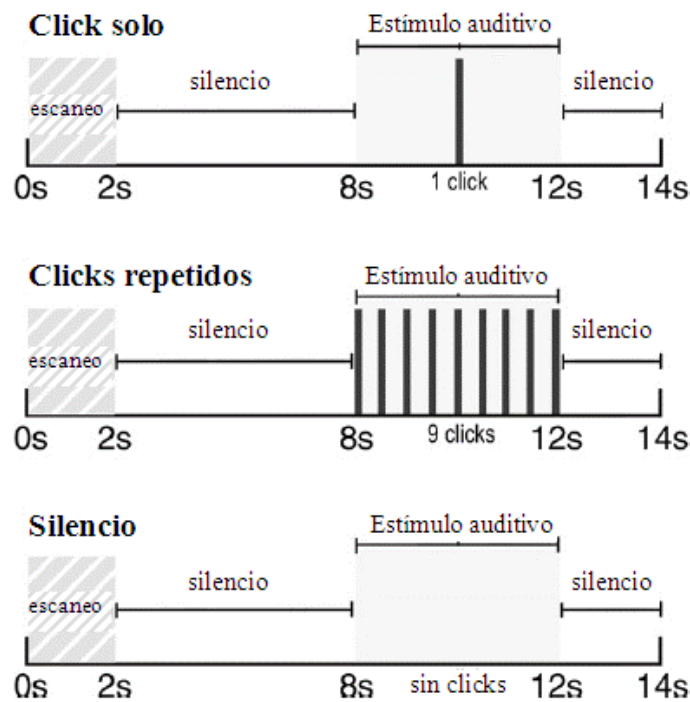


Figura 32 – Representación de los paradigmas empleados. Para todas las condiciones, los 2 segundos de escaneo fueron seguidos de 6 segundos de silencio para restaurar la sensibilidad del cerebro a los estímulos auditivos. Fuente: Tregellas et al. (2007), modificado.

Los resultados de la IRMf mostraron que, en comparación con personas sanas, los pacientes esquizofrenicos tenían una mayor actividad neuronal durante la comparación moduladora (clicks repetidos – click solo) en tres de las cuatro regiones investigadas. Esas regiones fueron el hipocampo, la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) y el tálamo (Figura 33). No se encontró ninguna diferencia significativa

entre las personas sanas y los pacientes esquizofrenicos en la corteza auditiva primaria.

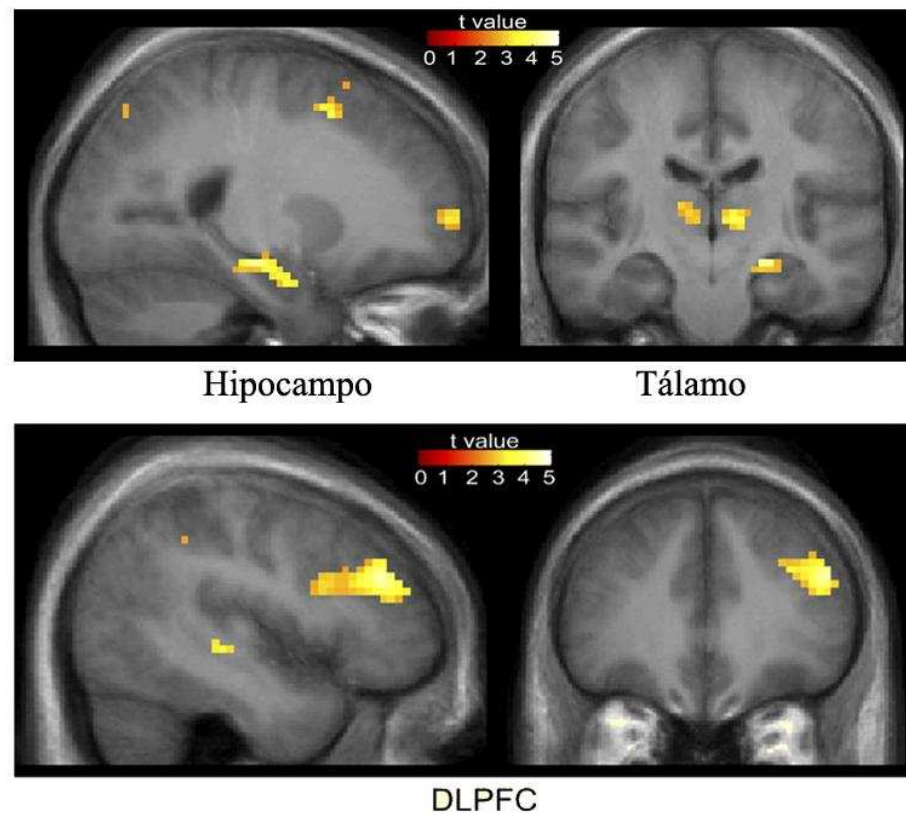


Figura 33 – Aumento de la respuesta hemodinámica en pacientes con esquizofrenia (n=12) en relación con los sujetos sanos (n=12) durante la modulación sensorial.

Sitios de mayor activación: hipocampo, tálamo y corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). Fuente: Tregellas et al. (2007), modificado.

Al comparar las respuestas de los grupos a los clicks solos (clicks solos – silencio) y a los clicks repetidos (clicks repetidos – silencio) en el hipocampo, en la DLPFC y en el tálamo, la única diferencia significativa fue una mayor activación del hipocampo durante los clicks repetidos en los pacientes esquizofrénicos en comparación con las personas sanas. Los resultados a partir de los registros electroencefalograficos mostraron una menor capacidad moduladora (mayor Qr) en esquizofrénicos en comparación con el grupo control ($t=5.28$, $df=20$, $p=0.001$). Al hacer un análisis de las correlaciones entre la modulación sensorial calculada con la

IRMf y con el P50Qr obtenido a partir de los registros del EEG, se observó una correlación positiva entre los resultados, especialmente para la actividad observada en el hipocampo. También hubo correlaciones significativas en el tálamo (Figura 34) y en la corteza prefrontal dorsolateral, lo que sugiere que el modo en qué se calculó la modulación sensorial utilizando la IRMf puede evaluar los mismos déficits que en la modulación sensorial analizada con EEG (Tregellas et al., 2007).

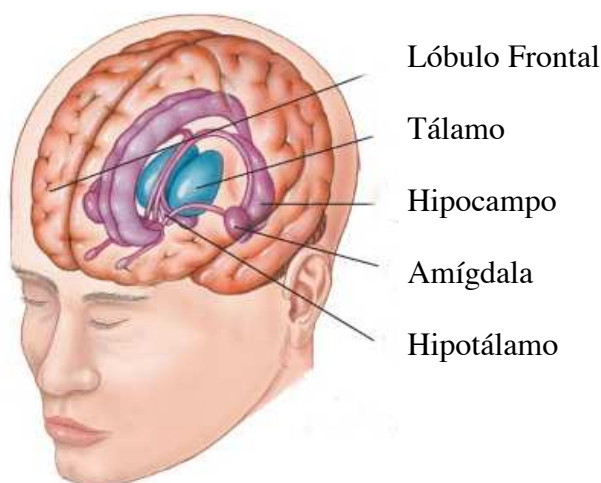


Figura 34 – Ubicación del tálamo con respecto a la ubicación del lóbulo frontal, del hipocampo, de la amígdala y del hipotálamo en el cerebro humano¹⁹.

Como aún no está claro cuáles son los generadores neuronales de la modulación sensorial del P50, recientemente, Bak et al. (2011) también utilizaron el EEG y la IRMf para identificar su origen neural. En esta investigación participaron 20 hombres sanos a los que se presentó un paradigma de estímulos pareados (ISI= 500 ms o 1000 ms) en dos sesiones diferentes: una con registros electroencefalograficos y otras con registros simultáneos del EEG y de la IRMf. Los datos fueron analizados utilizando el ACP.

La inhibición de la información entrante fue constatada para los pares de estímulos con ISIs de 500 ms pero no con ISIs de 1000 ms. El modelado dipolar

¹⁹ Fuente: <http://tecfa-bio-news.blogspot.com/2007/11/le-thalamus-sous-estim.html>

(*dipole modeling*) a partir del EEG indicó cuatro zonas activadas: el giro frontal medial, la insula (Figura 35), el hipocampo y la corteza somatosensorial primaria (Figura 36). Esas regiones corresponden a zonas significativas en la IRMf localizadas en el giro frontal medial, la insula, el claustró y el hipocampo. Contrariamente a los resultados de Boutros et al. (2005) y de Rosburg et al. (2008b) que indican la no participación del hipocampo en la modulación sensorial del P50, Bak et al. (2011) encontraron una correlación negativa entre la actividad hipocámpica y el P50Qr ($r = -0.644$, $p = 0.01$), indicando que la alta actividad del hipocampo resulta en menores índices P50Qr (es decir, una alta supresión de la información entrante). Por otro lado, el giro frontal medial y la ínsula fueron identificados como posibles generadores de la amplitud de P50.

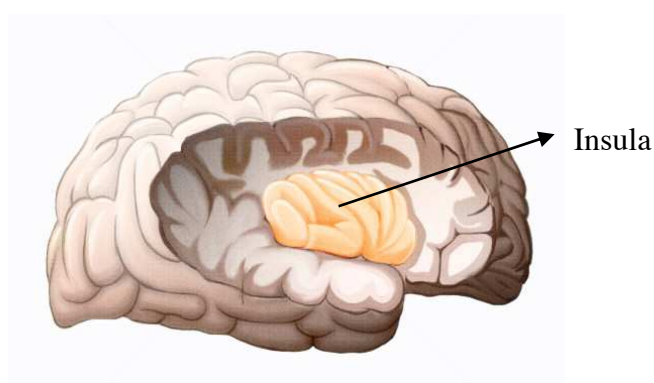


Figura 35 – Ubicación de la insula²⁰ en el cerebro humano.

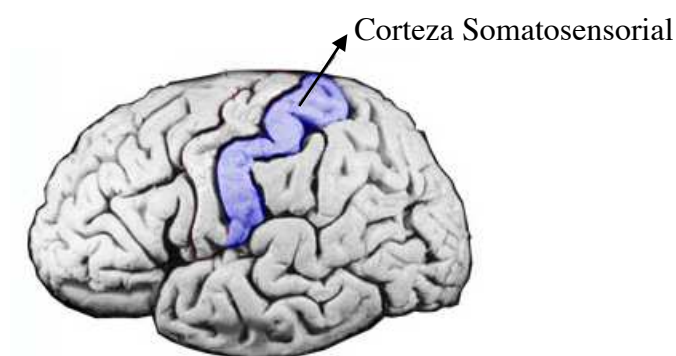


Figura 36 – Ubicación de la corteza somatosensoial²¹ en el cerebro humano.

²⁰ Fuente: <http://atlas.centralx.com.br/p/sistema-nervoso/54425/lobo+da+insula.htm>

Aunque algunas investigaciones (Bickford, Luntz-Leybman y Freedman, 1993; Miller y Freedman, 1995; Adler et al., 1998; Bruin et al., 2001a; Bak et al., 2011) se han centrado en el papel del hipocampo y han sugerido que la red neuronal inhibitoria en el hipocampo desarrolla una función central en el filtrado de la información, aún es necesario esclarecer si el hipocampo está involucrado de manera más compleja en la modulación sensorial del P50.

Por tener estrechas conexiones con el hipocampo, también se ha señalado a la amígdala (Figura 34) como una estructura cerebral que participa en el procesamiento del significado de la información auditiva y que puede tener algún papel en la modulación sensorial (Pitkanen, 2000). Cromwell et al. (2005) realizaron una investigación con el objetivo de caracterizar el *gating* inhibitorio en la amígdala, para describir las propiedades temporales y funcionales básicas de la inhibición neuronal.

Se registró la actividad de un total de 121 neuronas de la amígdala, 71 de ellas ubicadas en la región lateral izquierda y derecha y 50 de ellas en la región medial y central. Cerca del 79% de las neuronas de la amígdala tuvieron una significativa alteración en su actividad 100 ms después de la presentación del estímulo auditivo condicionante (S1). La latencia media para el inicio del cambio de la actividad neuronal fue de 20 ms después de la presentación del estímulo y la media de la duración fue de 50 ms para todas las respuestas. La mayoría (78 de 95) de las neuronas mostraron una acción inhibitoria de al menos 25% de reducción de la actividad y esas 78 neuronas estaban ubicadas en las subregiones lateral y medial de la amígdala. De esta forma, su investigación ha posibilitado demostrar la existencia de un *gating* inhibitorio en la amígdala, estructura que supuestamente integra la información sensorial entre la corteza y los circuitos subcorticales (incluyendo los del hipocampo) (Cromwell et al., 2005).

²¹ Fuente: http://scienceblogs.com/thoughtfulanimal/2010/07/zombies_ate_my_brain.php

Utilizando el mapeo de la estimulación eléctrica (*electrical stimulation mapping* – ESM) en áreas motoras, sensoriales y del lenguaje, Kurthen et al. (2007) trataron de comprobar si éstas se relacionan con las áreas involucradas en la generación de P50. Participaron de su investigación 17 pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento. Se utilizó un paradigma con 75 pares de estímulos idénticos, con 4 ms de duración, un ISI de 500 ms y un ITI de 8 seg. Cuando los pacientes presentaban P50 en diferentes localizaciones, se consideró el electrodo donde el P50 tenía la mayor amplitud (P50max-site) para poder determinar el grado de modulación sensorial. Pudo registrarse un P50 cortical con electrodos subdurales en 13 de los pacientes. En línea con la investigación de Grunwald et al. (2003), con excepción de un paciente, el P50max-site fue mejor identificado en la unión temporo-parietal, extendiéndose hasta el giro temporal superior posterior, o a las áreas (medio) frontales. Al hacer la superposición de los resultados del P50max-site y del ESM, se observó que la corteza auditiva primaria estuvo superpuesta para un paciente mientras que los demás pacientes presentaron superposiciones con la corteza sensoriomotora suplementaria, la corteza motora suplementaria o la corteza motora primaria. De ese modo, los autores suponen que la modulación sensorial de P50 puede estar no solamente representada en áreas sensoriales sino también en áreas frontales involucradas con el inicio de un movimiento (como por ejemplo la corteza sensoriomotora suplementaria).

En resumen, a partir de registros electroencefalográficos hechos con electrodos de superficie o intracraneales y a partir de la utilización de la IRMf en personas con diferentes patologías, se plantea que regiones como el lóbulo frontal, prefrontal, temporo-parietal y temporal estarían involucrados en la modulación sensorial de P50. Aunque se ha observado una participación del hipocampo en el mecanismo modulador del N40 en ratas, los estudios hechos con humanos muestran discrepancias con relación a su participación en la modulación del P50. También se ha propuesto que la ínsula, el giro frontal medial y la amígdala pueden estar involucrados en ese proceso.

2. CONCLUSIONES Y PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

La revisión de la literatura nos ha permitido constatar que el fenómeno de modulación sensorial ocurre en distintas fases del procesamiento de la información y para distintos componentes de los PEs. Esta modulación se ha estudiado principalmente para el componente preatencional P50, aunque también se ha examinado en N100 y otros componentes más tardíos. El fenómeno incluye tanto la capacidad para inhibir la respuesta cerebral a estimulación repetida e irrelevante (*gating out*) como para aumentar la respuesta a estimulación distinta y pertinente (*gating in*).

A pesar de que existe un gran volumen de investigación, hay importantes interrogantes abiertos sobre la naturaleza de este mecanismo modulador. Una cuestión tiene que ver con los hallazgos sobre la falta de asociación entre el filtrado sensorial de componentes como P50 y N100, implicados en el procesamiento de una misma información en distintos momentos. Aunque ambos componentes son de distinta naturaleza (preatencional vs. atencional), cabría esperar que déficits en una etapa del procesamiento repercutieran de alguna manera en una etapa posterior. Este es un tema que trataremos de clarificar en el presente trabajo experimental.

La revisión bibliográfica también ha puesto de manifiesto que puede haber una posible influencia de la atención en la supresión de P50. Clarificar este aspecto es relevante, en la medida en que P50 se ha considerado un componente preatencional. También es importante, para la interpretación de los resultados en pacientes esquizofrénicos u otras patologías, determinar si déficits en el *sensory gating* pueden ser consecuencia de un déficit en procesos atencionales. Por todo ello, parece necesario explorar qué ocurre con la modulación sensorial de P50 cuando se manipulan las demandas atencionales de la tarea.

Tampoco está claro qué características estímulares provocan respuestas de tipo *gating in*, si cualquier cambio (en frecuencia o en intensidad) del S2 pone en marcha este tipo de mecanismo. Existen pocos estudios que han investigado el papel del cambio de la intensidad del estímulo en este mecanismo de filtrado sensorial y

los resultados arrojados por éstos son más bien inconsistentes. Sería interesante ver qué ocurre cuando se utilizan pares de sonidos que difieren en intensidad, y también en frecuencia.

Otra cuestión crítica tiene que ver con la falta de consistencia inter-modal de los mecanismos modulatorios de P50. Aunque el *sensory gating* se da tanto en las modalidades auditiva y somatosensorial, no se han encontrado correlaciones entre los índices obtenidos en ambas modalidades. Cabe preguntarse, ¿por qué la modulación auditiva y somatosensorial, que parecen depender de áreas cerebrales comunes (hipocampo, área prefrontal, temporal) y distintas de las cortezas sensoriales primarias, no están asociadas entre sí?

La revisión sobre los paradigmas de registro y análisis también nos ha permitido plantear algunas cuestiones sobre la identificación de los potenciales evocados, comúnmente marcados por inspección visual como el mayor pico dentro de la latencia establecida para el componente. Como afirman Cardenas, Gill y Fein (1997a), aunque las medidas de amplitud y de la razón de P50 pueden tener utilidad clínica, la baja fiabilidad de estos índices limita su aplicabilidad. Una manera de aumentar la fiabilidad podría ser mejorando el método de medición o reduciendo las fuentes de variación en el registro de los PEs. En el presente trabajo trataremos de explorar esas vías.

En el ámbito de las aplicaciones clínicas, la investigación en pacientes esquizofrénicos también muestra ciertas discrepancias. Aunque en general se confirma que estos pacientes presentan deficiencias en los mecanismos modulatorios, tanto de tipo *gating in* como *gating out*, aún no se sabe exactamente en qué radican esas deficiencias. Se ha cuestionado si las diferencias con el grupo control están en la amplitud en respuesta al primer estímulo, al segundo estímulo o a ambos. Además, los índices de modulación sensorial (Qr y Qd) encontrados en esquizofrénicos, a pesar de marcar una diferencia con los grupos control de referencia dentro de cada estudio, presentan bastante variabilidad entre investigaciones, de tal modo que índices que se consideran patológicos en un trabajo pueden aparecer como normales en otro. También se han encontrado discrepancias en estudios con otras poblaciones

clínicas como en el Alzheimer, el trastorno bipolar o la depresión. Para poder confirmar si hay o no déficits en los mecanismos moduladores en estas patologías y conocer mejor qué tipo de fármacos pueden influir en la modulación sensorial, sería muy importante contar con índices de modulación fiables.

En este sentido, lo que se ha encontrado es una baja consistencia entre los coeficientes Q_r y Q_d y una baja estabilidad temporal de la modulación sensorial de P50. Por ello, parece necesario realizar más estudios sobre fiabilidad a largo plazo. Además, la gran variabilidad de los mecanismos moduladores individuales en poblaciones normales refuerza la necesidad de contar con más datos normativos en personas sanas que permitan interpretar los datos obtenidos en poblaciones patológicas.

A la luz de estas reflexiones se planificó el trabajo experimental que se describe a continuación. El principal objetivo ha sido analizar qué variables afectan a la modulación sensorial del componente P50, cómo es la consistencia y fiabilidad test-retest de estos procesos moduladores, y qué factores pueden mejorar dicha consistencia. Para ello se diseñó un estudio inicial (denominado Estudio 1), en el que se modificaron algunos parámetros del paradigma estándar de registro de P50, manipulándose variables como el tipo de estímulos presentados (pares de estímulos idénticos, distintos en frecuencia, distintos en intensidad) o las demandas atencionales de la tarea (atención pasiva vs. dirigida). También se ha analizado la relación de la modulación sensorial de P50 con la de otros componentes tardíos (N1, P2 y P3) y la consistencia y estabilidad de los índices Q. Para tratar de superar algunos de los problemas asociados a estos índices, se ha propuesto el empleo del Análisis de Componentes Principales (ACP) para la identificación de P50 y un nuevo índice Q alternativo.

Este trabajo inicial dejó algunos interrogantes abiertos que intentamos abordar en un estudio posterior (Estudio 2). Nos parecía muy relevante seguir investigando la influencia de los cambios en intensidad o frecuencia en procesos tipo *gating in* y también analizar la relación de la modulación sensorial de P50 con otros procesos de captura atencional automática. También queríamos confirmar la

consistencia de los análisis obtenidos con el ACP utilizando una muestra diferente. Para ello, diseñamos una nueva tarea donde el cambio en los pares de estímulos podía ser en sentido ascendente (es decir S2 con mayor intensidad o frecuencia que S1) o en sentido descendente (S2 con menor intensidad o frecuencia que S1). Además, se incluyó un paradigma para la obtención del potencial de disparidad o Mismatch Negativity (MMN).

A continuación se describirán los objetivos, hipótesis y resultados para los estudios 1 y 2, separadamente.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS – ESTUDIO 1

OBJETIVOS

El primer objetivo de este estudio es analizar cómo responde el componente P50 ante la repetición (pares de estímulos idénticos) o el cambio estimular (pares diferentes en frecuencia o intensidad), es decir, hasta qué punto este componente refleja los mecanismos de *gating out* y de *gating in*.

El segundo objetivo es verificar si esta modulación del componente P50 es realmente pre-atencional o, por el contrario, es sensible a la manipulación atencional. Para ello se han incluido dos condiciones de atención, una pasiva y otra dirigida al segundo estímulo, en la que se requería una respuesta conductual cuando los dos estímulos del par eran distintos.

El tercer objetivo está relacionado con la validez, utilidad clínica y consistencia de los índices Q utilizados para calcular la modulación sensorial del componente P50. En primer lugar, se ha propuesto un nuevo índice de modulación sensorial – Q_x^{22} – que pretende solucionar algunos de los problemas asociados a los índices Qd y Qr y que puede constituir una base más sólida sobre la que fundamentar la investigación aplicada de la modulación sensorial. De acuerdo con este tercer objetivo, se ha analizado hasta qué punto los resultados encontrados en relación a los objetivos 1 y 2 se replicaban utilizando los índices Q. Igualmente se han calculado las correlaciones entre dichos índices. Se ha evaluado también la dispersión de las amplitudes y de las modulaciones sensoriales para cada sujeto, para analizar la variabilidad de estos índices.

²² El índice Q_x representa una variación del índice Qd, que trata de normalizar la diferencia de amplitud entre S1 y S2 tomando en consideración los valores de amplitud máxima de P50, en valores

absolutos, para cada sujeto, según la fórmula
$$Q_x = \frac{A(S1) - A(S2)}{MAX(ABS(S1); ABS(S2))}$$

El cuarto objetivo es evaluar cómo la modulación sensorial del componente P50 es estable en el tiempo. Para eso, los registros se repitieron en dos ocasiones, con un intervalo de un año entre ambas, y se calcularon las correlaciones test-retest de los índices Q.

El quinto objetivo trata de relacionar la modulación sensorial de P50 con la de potenciales evocados auditivos más tardíos. Para eso, se analizó la sensibilidad de los componentes N1, P2 y P3 a la estimulación repetida y a los cambios estímulares, en una tarea de atención pasiva y en otra dirigida. Además, se calcularon las correlaciones entre los índices Q calculados a partir de los valores de amplitud de los diferentes componentes de los PEAs.

Para clarificar hasta qué punto el procedimiento de identificación y marcado de P50 puede estar a la base de las discrepancias encontradas en la literatura, el sexto objetivo trata de analizar la utilidad del análisis de componentes principales (ACP) para la identificación de factores en el rango de latencia de P50, y de verificar en qué medida estos factores pueden servir para estudiar los mecanismos de modulación sensorial (*gating out* y *gating in*). También se analizó la fiabilidad test-retest de los índices obtenidos a partir de ellos.

De acuerdo con los objetivos, las hipótesis planteadas en este trabajo se formulan a continuación.

Considerando que el fenómeno de modulación sensorial del componente P50 es sensible a la repetición y al cambio estímular, en una **condición pasiva** (atención no dirigida) se espera que:

- 1- El componente P50 presentará menor amplitud ante el 2º estímulo, en comparación con el 1º estímulo, cuando se presentan pares de estímulos idénticos.
- 2- El componente P50 presentará mayor amplitud ante el 2º estímulo cuando los dos estímulos del par sean distintos, bien en frecuencia o en

intensidad, en comparación con la amplitud al 2º estímulo obtenida en pares idénticos.

En el caso de confirmarse ambas hipótesis podríamos concluir que el componente P50 se atenúa ante estimulación repetida irrelevante (*gating out*) mientras que aumenta su amplitud cuando se trata de detectar cambios estímulos significativos (*gating in*).

Considerando que el P50 es un componente pre-atencional, se espera que en la **condición de atención dirigida**:

- 3- El P50 muestre también reducciones de amplitud ante el segundo estímulo de pares idénticos, al igual que ocurre en la condición pasiva. Es decir, que el fenómeno de modulación sensorial no sea sensible a la manipulación atencional.

En relación al objetivo de verificar la **validez y la utilidad clínica** de los índices Q obtenidos a partir de la amplitud de P50 ante los pares de estímulos, se espera:

- 4- Que los análisis realizados con los índices Q repliquen exactamente los resultados obtenidos en relación a las hipótesis 2 y 3.
- 5- Que haya consistencia entre los diferentes índices utilizados para calcular la modulación sensorial, es decir, que los índices Qr, Qd y Qx correlacionen significativamente entre si.

En relación al objetivo de evaluar la **estabilidad** en el tiempo (fiabilidad test-retest) de la modulación sensorial de P50,

- 6- Se esperan encontrar correlaciones significativas entre los índices Q obtenidos en la fase test y retest.

Considerando que la **modulación sensorial** puede ocurrir también **para componentes más tardíos**, se espera que:

- 7- Los componentes N1, P2 y P3 presenten menor amplitud ante el 2º estímulo, en comparación con el 1º estímulo, cuando se presentan pares de estímulos idénticos.
- 8- La reducción en la amplitud de N1, P2 y P3 ante el 2º estímulo no se produzca cuando éste es diferente, en frecuencia o en intensidad, del 1º estímulo.
- 9- La modulación sensorial de los componentes N1, P2 y P3 sea sensible a la manipulación atencional.

Sabiendo que los potenciales evocados auditivos – P50, N1, P2 y P3 – se suceden, se supone que la modulación en una etapa pre-atencional se asociará con la modulación sensorial de componentes atencionales y, por tanto:

- 10- Se esperan correlaciones significativas entre los índices Q obtenidos a partir de los componentes P50, N1, P2 y P3.

Considerando que el ACP es un instrumento que permite una mayor objetividad en la identificación del componente P50, disminuyendo la interferencia del investigador en el marcado de los picos, se espera que:

- 11- Los factores encontrados por ACP en el rango de latencia de P50 sean también sensibles a los mecanismos de habituación (*gating out*) y de deshabituación (*gating in*), e independientes de la manipulación de la atención.
- 12- Los índices Q obtenidos a partir de los valores de los factores se intercorrelacionen significativamente.

- 13- Haya correlaciones significativas entre los índices Q de los factores entre las fases test y retest.

Estas hipótesis han sido comprobadas mediante el trabajo experimental que se describe a continuación.

4. MÉTODO – ESTUDIO 1

4.1. SUJETOS

En la presente investigación participaron voluntariamente 24 estudiantes de la Facultad de Psicología de la Universidad de Santiago de Compostela. Uno de ellos fue excluido por problemas técnicos durante la realización de los registros de PEs. La muestra final estuvo compuesta por 12 hombres y 11 mujeres de edades comprendidas entre los 20 y 27 años, con una edad media de 21,52 años (desv. típica= 1.81).

En la fase retest, un año después de la primera sesión, participaron 15 (8 mujeres y 7 hombres) de los 24 estudiantes iniciales. La edad media de esta submuestra fue de 22,21 años (desv. típica= 1.37).

Ninguno de los participantes tenía problemas psiquiátricos o neurológicos ni estaba bajo ningún tipo de tratamiento farmacológico. Se excluyeron problemas auditivos mediante una prueba de detección del umbral, realizada de forma ascendente y descendente, que reveló un nivel de audición medio que osciló entre los 33 dB (intensidad en la que se comienza a oír) y los 30 dB (intensidad en la que se deja de oír). A todos se les pidió que no fumasen ni tomaran café dos horas antes del registro.

4.2. PROCEDIMIENTO

Los participantes fueron citados en el Laboratorio de Psicofisiología, donde se les explicaba en que consistía el experimento, se procedía a recoger datos personales y de antecedentes médicos y psicológicos (Apéndice A), y se les administraba el Inventario de Dominancia Manual de Edimburgo (Apéndice B).

También se realizaba una prueba para la determinación del umbral auditivo (Apéndice C).

Tras la colocación de los electrodos, los sujetos eran acomodados en un sillón donde realizaban las tareas. Antes de dar comienzo al registro se comprobaban las impedancias, se hacía la calibración y se daban las instrucciones de la tarea. A cada participante se le preguntaba si las instrucciones (Apéndice D) estaban claras y se hacía un ensayo de prueba.

Durante la realización de las tareas, la habitación se encontraba en semi-oscuridad y silencio. Cada sesión tenía una duración de aproximadamente una hora y media.

4.3. ESTÍMULOS Y TAREAS

Los estímulos fueran creados y presentados mediante el programa STIM (Neuroscan Labs). Los estímulos se presentaban en pares, donde el S1 hacía la función de estímulo condicionante y el S2 la de estímulo de prueba. Los estímulos consistían en tonos puros, presentados de forma binaural a través de auriculares, con una duración de 50 ms, y un intervalo inter-estímulos (ISI) dentro del par de 500 ms. El intervalo entre pares fue de 8 seg.

Se crearon tres tipos de pares de estímulos. En el primer par, los estímulos eran idénticos con una intensidad de 80 dB SPL y una frecuencia de 1000 Hz. En el segundo par, diferían sólo en frecuencia (S1= 1000 Hz y S2= 2000 Hz). En el tercer par, ambos estímulos diferían en intensidad (80 dB para el S1 y 100 dB para el S2), pero no en frecuencia (1000 Hz). Para diferenciar los S2 en cada tipo de par, llamaremos S3 al segundo estímulo que difiere en frecuencia y S4 al segundo estímulo que difiere en intensidad.

Según la combinación entre los pares de estímulos y la introducción o no de una tarea asociada, se diseñaron 3 condiciones:

1. CONDICIÓN PASIVA (PAS), con una serie que incluía 40 pares de estímulos idénticos (80 dB, 1000 Hz), 40 pares con diferentes frecuencias (S1: 80 dB, 1000 Hz; S2: 80 dB, 2000 Hz) y 40 pares con intensidades distintas (S1: 80 dB, 1000 Hz; S2: 100 dB, 1000 Hz) mezclados aleatoriamente.

Se instruía a los participantes a que escuchasen los tonos pero no se solicitaba que realizasen ninguna tarea asociada a los distintos pares de estímulos auditivos. Este paradigma se presentó siempre en el primer lugar.

2. CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A DETECTAR CAMBIOS EN FRECUENCIA (FRE), que incluía 40 pares de estímulos idénticos y 40 que pares donde el S1 y el S2 eran diferentes en frecuencia.

3. CONDICIÓN DE ATENCIÓN DIRIGIDA A DETECTAR CAMBIOS EN INTENSIDAD (INT), que incluía 40 pares de estímulos idénticos y 40 que diferían en intensidad.

En las condiciones 2 y 3 los sujetos debían pulsar un botón cuando detectaban que el segundo estímulo del par era distinto del primero. El orden de presentación de estas condiciones fue balanceado entre los sujetos: para la mitad fue FRE-INT y para la otra mitad INT-FRE.

Como se ha indicado, estas tareas se repitieron aproximadamente un año después con algunos de los participantes (ver detalle en Sujetos).

4.4. REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS

Para el registro de la actividad eléctrica cerebral, se utilizó un gorro con electrodos insertados (“electrocap”, Bionic Electrics Inc.), con 28 electrodos activos dispuestos según el Sistema Internacional 10-20. Los electrodos de referencia se colocaron en ambos lóbulos de las orejas. También fue registrado el EOG vertical y

horizontal, con electrodos colocados en los cantos inferior, superior y lateral del ojo izquierdo, para una posterior eliminación de su influencia sobre el registro EEG.

Para la adquisición, amplificación y filtrado de la actividad EEG se utilizó un equipo NeuroScan, versión 4.1 (Neuroscan Labs.), conectado a un amplificador SynAmps. La tasa de adquisición fue 500 Hz, la señal fue amplificada por 10000, y se emplearon un filtro paso-banda de 0.1-100 Hz y un filtro notch de 50 Hz. Las impedancias se mantuvieron por debajo de los 10 K Ω .

El promediado y la obtención los componentes de los PEs (P50 y N1) se llevó a cabo con el programa Vision Analyzer (Brain Vision). En primer lugar, el EEG se segmentó en épocas de -100 hasta 500 ms de duración en relación al estímulo. Posteriormente, se corrigieron los artefactos oculares y las tendencias lineales. Para el análisis del componente P50 se aplicó un filtro digital 10-50 Hz, y para la obtención de los componentes tardíos (N1, P2 y P3) los trazados fueron filtrados de 0.1 hasta 30 Hz. Se corrigió la línea de base, se rechazaron de forma automática los segmentos que superasen los $\pm 100 \mu\text{V}$, y se procedió a un rechazo manual de segmentos contaminados. Se realizó el promedio para cada tipo de filtrado, condición y tipo de estímulo, separadamente, obteniéndose un total de 28 trazados para cada sujeto, por cada una de las sesiones de registro.

Para el marcado del P50 se consideró la máxima positividad dentro de la latencia de 35 hasta 80 ms, tomando como referencias para su identificación las negatividades previa (Nb) y posterior (N1). Cuando había dos deflexiones positivas en la ventana del P50, se optaba por la más posterior. Aunque en la literatura se ha utilizado también la amplitud de P50 en referencia al pico negativo precedente (Nb), dada la dificultad para identificar este componente en algunos sujetos, se optó por realizar los análisis con la amplitud de P50 a la línea de base. La ventana para identificar N1 fue de 70 a 120 ms, para P2 fue de 130 a 250 ms y para P3 de 250 a 400 ms.

4.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

En análisis preliminares fue evaluada la posible influencia del factor sexo, que no fue significativo en ninguno de los casos. Por ello, en los resultados presentados en el siguiente apartado no se va a mencionar esta variable. También se analizó si el orden de presentación de los paradigmas, FRE-INT o INT-FRE, afectaba a las amplitudes obtenidas en cada condición. Este factor tampoco fue significativo en ningún caso.

Para la comprobación de las hipótesis 1, 2 y 3 se realizó un ANOVA de medidas repetidas con los factores intrasujetos Orden (primero vs. segundo estímulo del par), Cambio (pares idénticos, pares de distinta frecuencia, pares de distinta intensidad) y Atención (pasiva vs. dirigida), tomando como variables dependientes los valores de amplitud de P50²³. Se calcularon pruebas t para las diferencias de media en la amplitud de P50 (en μV) cuando algún factor o interacción eran significativos. Se realizó el mismo análisis para la latencia de P50.

Para comprobar la validez de los índices Q, se realizaron sendos ANOVAs de medidas repetidas con los factores Cambio y Atención, tomando como variables dependientes los valores de Qr, Qd y Qx respectivamente (hipótesis 4).

Para explorar la consistencia interna de los índices Q (hipótesis 5) se realizó un análisis de correlaciones de Pearson entre los valores de Qr, Qd y Qx obtenidos en la condición de atención pasiva. Para analizar la variabilidad, se realizaron gráficos de dispersión de las amplitudes y se analizó, sujeto a sujeto, hasta qué punto los índices Q indicaban el mismo mecanismo de modulación sensorial en cada uno de ellos.

²³ Como el ANOVA no presentó diferencias en los resultados utilizando el par S1-S2 de la condición FRE o de la condición INT, esos análisis fueron hechos tomando el par S1-S2 de la condición FRE.

Para la hipótesis 6, se calcularon correlaciones test-retest de los índices Qr, Qd y Qx, obtenidos tanto en la condición de atención pasiva como en la condición de atención dirigida.

En relación a las hipótesis 7, 8 y 9, se calcularon sendos análisis de varianza de medidas repetidas con los factores intra-sujetos Orden (1º vs 2º estímulo del par), Cambio (pares idénticos, pares de distinta frecuencia, pares de distinta intensidad) y Atención (pasiva vs. dirigida), tomando como variables dependientes los valores de amplitud de N1, P2 y P3 respectivamente. Es decir, se realizaron los mismos análisis que para las hipótesis 1, 2 y 3. También se analizaron las latencias de dichos componentes.

Para comprobar la hipótesis 10, se realizó un análisis de correlaciones de Pearson entre los índices Q obtenidos a partir de los componentes P50, N1, P2 y P3.

Para calcular el ACP, se siguió el procedimiento descrito en el Apéndice E. Se encontraron dos factores en el rango de latencia de P50 (que fueron denominados P50A y P50B). Para comprobar la hipótesis 11, se realizaron dos análisis de varianza con los factores intra-sujetos Orden (primero vs. segundo estímulo del par), Cambio (pares idénticos, pares de distinta frecuencia, pares de distinta intensidad) y Atención (pasiva vs. dirigida), tomando como variables dependientes los valores de obtenidos para cada uno de los factores en el ACP.

Igualmente, se calcularon las correlaciones entre los índices Qr, Qd, Qx obtenidos a partir de los valores de los factores (hipótesis 12) y entre éstos obtenidos en las fases test y retest (hipótesis 13).

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 13.0 y 14.0 para Windows.

5. RESULTADOS – ESTUDIO 1

5.1. MODULACIÓN SENSORIAL Y ATENCIONAL DEL COMPONENTE P50

En la Figura 37 se observan los trazados de P50 (filtrado 10-50 Hz) obtenidos para los pares idénticos (S1S2) y para los pares diferentes en frecuencia (S1S3) y en intensidad (S1S4) en la condición de atención pasiva. Como puede apreciarse, P50 presenta una reducción de su amplitud ante el segundo estímulo de los pares idénticos (Figura 37A). Cuando los estímulos difieren en frecuencia (Figura 37B), también se observa esta reducción de P50, aunque es menos acentuada que en el caso anterior. Con pares de diferente intensidad (Figura 37C) no se observa esta disminución en la amplitud de P50 en respuesta al 2º estímulo.

Los valores medios de la amplitud y latencia de la positividad P50 para cada tipo de estímulo, que se presentan en la Tabla 19, confirman lo observado en los trazados. La amplitud de P50 para el primer estímulo del par tuvo un valor medio de $2.64 \mu\text{V}$, valor que fue inferior para el segundo estímulo cuando este era idéntico o diferente en frecuencia, pero no cuando era diferente en intensidad. Cabe resaltar que algunas desviaciones típicas son elevadas, llegando a representar el 65% del valor de las amplitudes (Tabla 19), lo que indica la gran variabilidad interindividual de este componente. La latencia del componente tuvo un rango entre 52 y 60 ms.

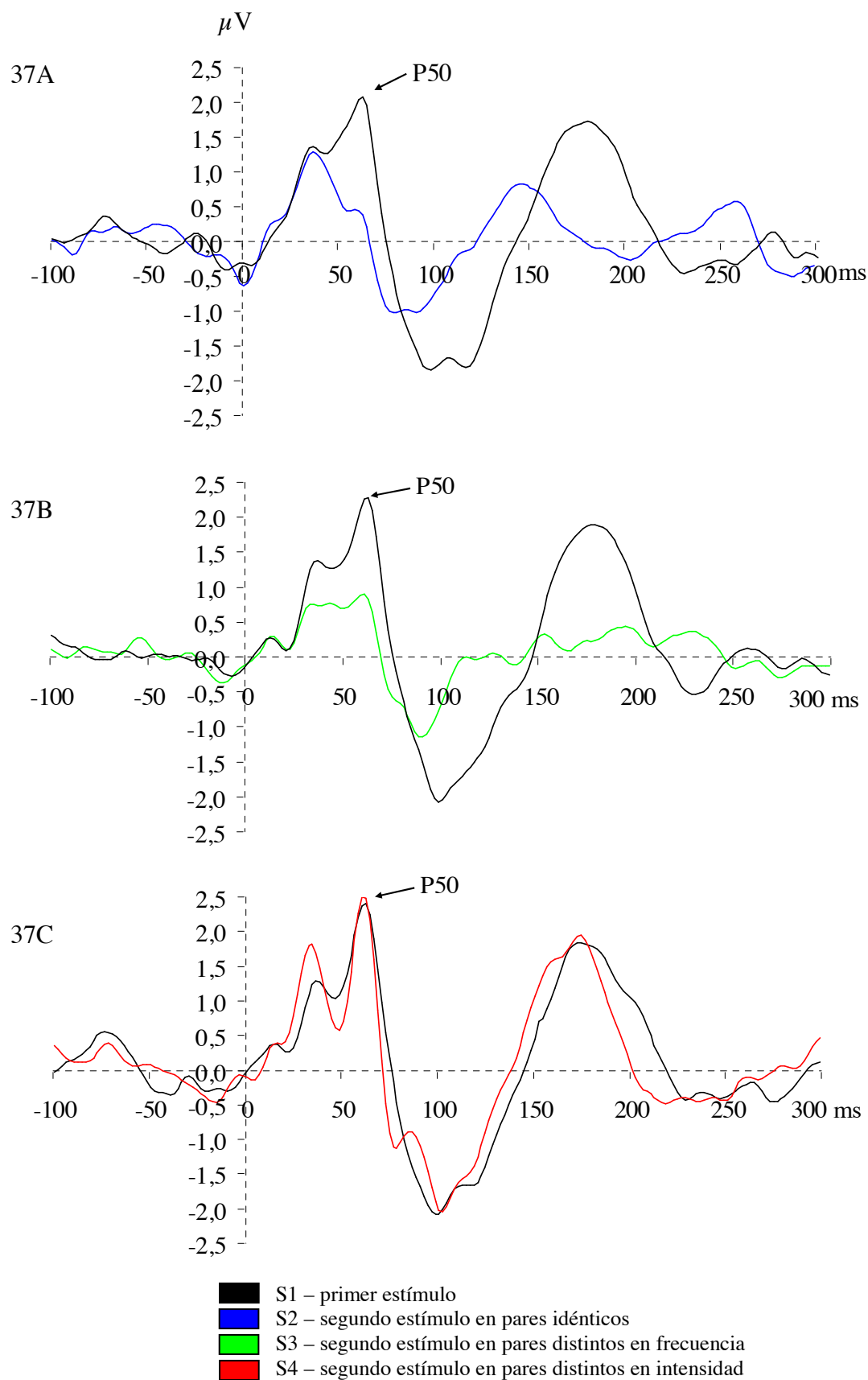


Figura 37 – P50 (filtrado 10-50 Hz) en la condición de atención pasiva.

Figura 37A pares idénticos, Figura 37B pares distintos en frecuencia y Figura 37C pares distintos en intensidad.

Tabla 19 – Latencia (ms) y amplitud (μ V) media del componente P50 en la condición de atención pasiva, en los 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: estímulos diferentes en frecuencia; S1S4: estímulos diferentes en intensidad (Desviaciones típicas entre paréntesis).

CONDICIÓN PASIVA	P50	
	Latencia	Amplitud
S1	57.13 (9.53)	2.60 (1.10)
S2	52.78 (11.34)	1.23 (0.81)
S1	60.08 (5.89)	2.62 (1.28)
S3	56.86 (7.95)	1.28 (0.91)
S1	59.91 (7.44)	2.71 (1.58)
S4	58.52 (8.33)	2.77 (1.67)

El ANOVA de medidas repetidas reveló un efecto significativo del factor Orden ($F_{1,18} = 9.17$; $p < .01$), del factor Cambio ($F_{2,36} = 17.26$; $p < .001$), así como de la interacción Orden x Cambio ($F_{2,36} = 16.91$; $p < .001$) para la amplitud de P50. Los contrastes a posteriori para las comparaciones múltiples de pares demostraron que hay una diferencia significativa ($p < .001$) entre la amplitud de P50 al primero y al segundo estímulo del par, siempre que los estímulos sean idénticos o distintos en frecuencia. En el caso de pares con estímulos de diferente intensidad, no hay diferencias significativas entre la amplitud del 1º y 2º estímulo. Es decir, se confirma así la hipótesis 1, mientras que hay una comprobación parcial de la hipótesis 2, puesto que se observan mayores amplitudes de P50 al estímulo S2 diferente (i.e. el fenómeno de *gating in*), sólo para diferencias en intensidad.

Por otro lado, ni el factor Atención ni su interacción con otros factores fueron significativos. Es decir, la modulación sensorial de P50 ante la repetición o cambio estímulares es independiente de la manipulación atencional, confirmándose así la hipótesis 3. Los trazados de PEs en las condiciones de atención dirigida a la

frecuencia del segundo estímulo auditivo (FRE) o a la intensidad del segundo estímulo (INT) se muestran en la Figura 38 y la Figura 39 respectivamente. Los correspondientes datos de amplitudes se muestran en las Tabla 20 y Tabla 21.

Tabla 20– Latencia (ms) y amplitud (μV) media del componente P50 en la condición de atención dirigida a la frecuencia del segundo estímulo (FRE) (S1S2: estímulos idénticos; S1S3: estímulos diferentes en frecuencia. Desviaciones típicas entre paréntesis).

CONDICIÓN FRE	P50	
	Latencia	Amplitud
S1	60.50 (8.23)	2.49 (1.30)
S2	55.30 (8.34)	1.04 (0.67)
S1	57.80 (8.40)	2.35 (1.29)
S3	53.60 (10.77)	1.18 (0.87)

Tabla 21– Latencia (ms) y amplitud (μV) media del componente P50 en la condición de atención dirigida a la intensidad del segundo estímulo (INT) (S1S2: estímulos idénticos; S1S4: estímulos diferentes en intensidad. Desviaciones típicas entre paréntesis).

CONDICIÓN INT	P50	
	Latencia	Amplitud
S1	59.63 (6.19)	2.93 (1.76)
S2	55.81 (9.81)	1.15 (0.98)
S1	57.09 (9.63)	2.57 (1.45)
S4	58.09 (6.21)	3.32 (2.15)

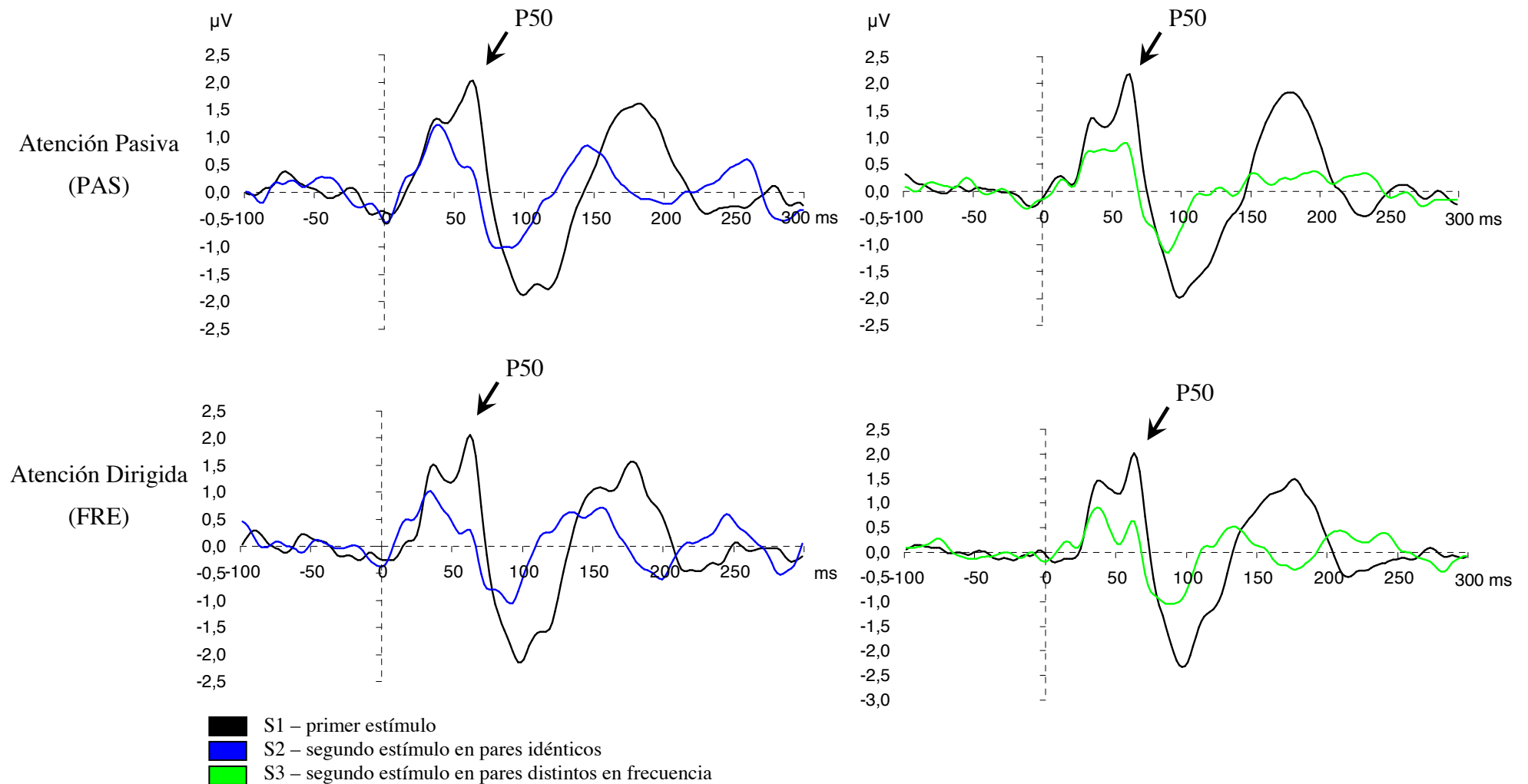


Figura 38 - P50 (filtrado 10-50 Hz) en pares de estímulos idénticos y distintos en frecuencia en la condición de atención pasiva y dirigida.

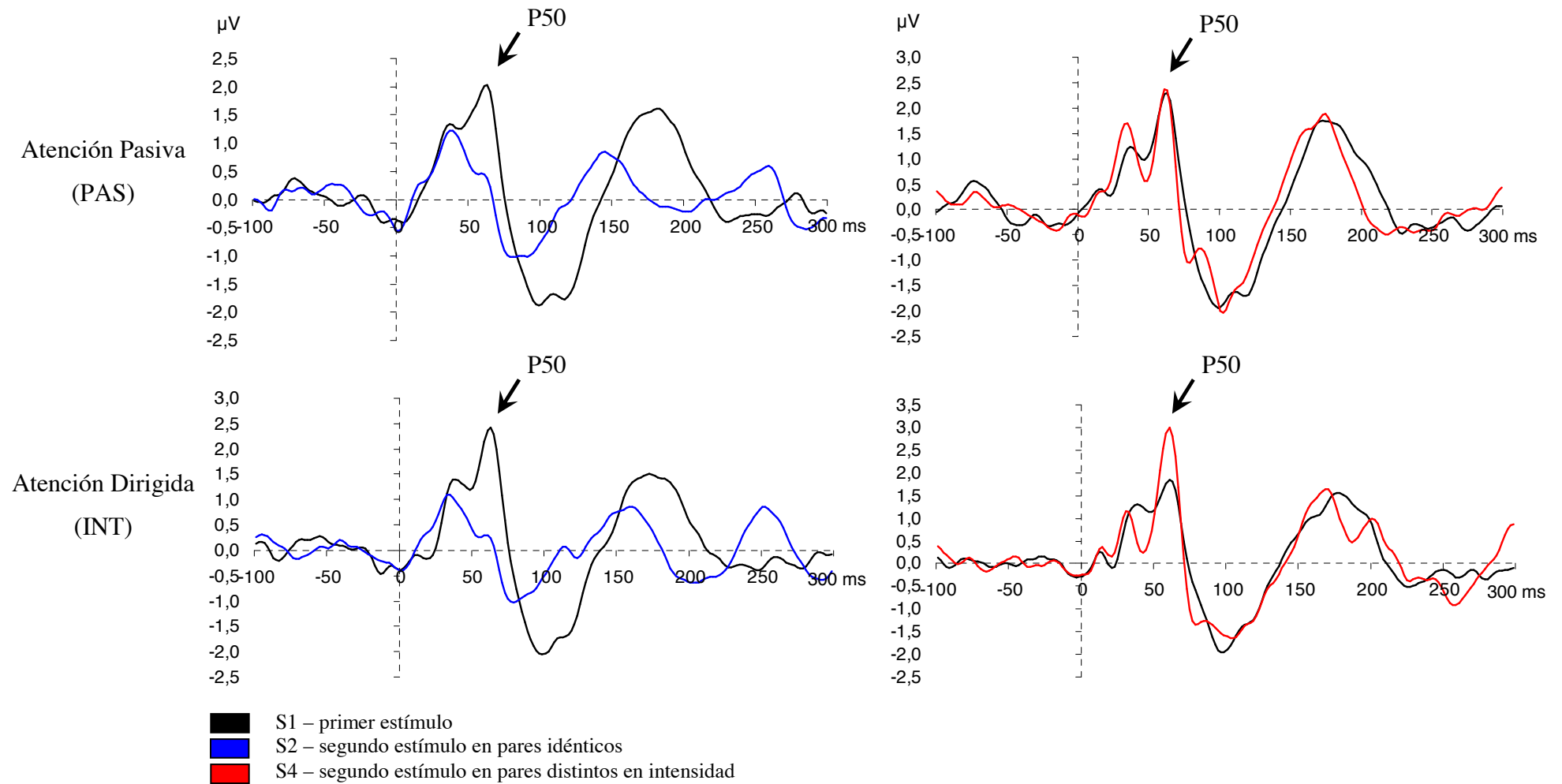


Figura 39 - P50 (filtrado 10-50 Hz) en pares de estímulos idénticos y distintos en intensidad en condiciones de atención pasiva y dirigida.

Con respecto a la latencia de P50, se encontró un efecto significativo del factor Orden del estímulo ($F_{1,18} = 12.87$; $p < .01$). Los contrastes a posteriori mostraron que hay una reducción significativa de la latencia del componente ante el 2º estímulo del par, independientemente de si hay o no cambios en las características de dicho estímulo o en las demandas atencionales de la tarea.

5.2. VALIDEZ Y UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ÍNDICES Q

En la Tabla 22, se observan los índices Qr, Qd y Qx calculados para los distintos tipos de pares en las tareas de atención pasiva y de atención dirigida, bien a la frecuencia o a la intensidad del 2º estímulo.

En la línea de lo encontrado cuando se utilizan las puntuaciones directas de amplitud de P50, el índice Qr muestra un mecanismo de *gating out* ($Q_r < 1$) en los pares idénticos (S1S2) y distintos en frecuencia (S1S3), y un mecanismo *gating in* ($Q_r \geq 1$) para los pares de distinta intensidad, en todas las condiciones. Igualmente, el índice Qd muestra *gating out* para los pares S1S2 y S1S3 ($Q_d \geq 0$) y *gating in* para los pares S1S4 ($Q_d < 0$) en todas las condiciones. El índice Qx muestra *gating out* ($Q_x > 0$) para los pares idénticos y distintos en frecuencia en todas las condiciones, pero para los pares S1S4 muestra *gating out* en la condición de atención pasiva y *gating in* en la de atención dirigida.

En resumen, los índices calculados ponen en evidencia un mecanismo de habituación para los pares idénticos y diferentes en frecuencia en todas las condiciones. Con pares de estímulos diferentes en intensidad, hay ciertas discrepancias entre los índices: Qd y Qr señalan mecanismos tipo *gating in* mientras que Qx indica un mecanismo *gating out* en la condición de atención pasiva. Para profundizar en la raíz de esas discrepancias se realizó un análisis individualizado de los índices Q calculados para los pares S1S4 (Tabla 23). Como puede constatar, existe una consistencia intraindividual perfecta en el tipo de mecanismo modulador indicado por los 3 índices en la condición pasiva (para todos los Q de la Tabla 23, 12 de los sujetos presentaron *gating out* y 11 *gating in*). La diferencia entre los

resultados de los valores medios de Q_r , Q_d y Q_x para S1S4 viene explicada por la variabilidad de las modulaciones individuales. Es decir, aunque los tres índices Q indiquen el mismo mecanismo moduladorio para cada individuo concreto, el promedio de los índices para el grupo omite la variabilidad de las modulaciones individuales y puede arrojar resultados discrepantes.

Tabla 22 – Razones (Q_r), diferencias (Q_d) y diferencias relativas (Q_x) obtenidas a partir de la amplitud de P50 para la condición pasiva (PAS), para la condición de atención dirigida a la frecuencia del segundo estímulo (FRE) y para la condición de atención dirigida a la intensidad del segundo estímulo (INT) (Las desviaciones típicas se presentan entre paréntesis).

P50	CONDICIÓN PASIVA			CONDICIÓN FRE		CONDICIÓN INT	
	S1S2	S1S3	S1S4	S1S2	S1S3	S1S2	S1S4
Q_r	0.48 (0.36)	0.53 (0.41)	1.51 (1.56)	0.45 (0.32)	0.59 (0.54)	0.52 (0.78)	1.68 (1.94)
Q_d	1.37 (0.99)	1.34 (1.15)	-0.06 (1.85)	1.44 (1.27)	1.16 (1.25)	1.78 (1.99)	-0.75 (2.13)
Q_x	0.51 (0.34)	0.47 (0.40)	0.01 (0.52)	0.54 (0.32)	0.43 (0.47)	0.56 (0.48)	-0.03 (0.53)

Tabla 23 – Amplitudes y valores individuales de Q calculados para P50 en PAS para pares con diferentes intensidades (S1S4).

n° sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S4	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	0.82	3.06	3.73	-2.24	-0.73	GI	GI	GI
2	3.71	1.39	0.37	2.32	0.63	GO	GO	GO
3	2.52	2.53	1.00	-0.01	0.00	GI	GI	GI
4	3.20	3.99	1.25	-0.79	-0.20	GI	GI	GI
5	3.47	1.13	0.33	2.34	0.67	GO	GO	GO
6	1.35	1.42	1.05	-0.07	-0.05	GI	GI	GI
7	0.20	1.38	6.90	-1.18	-0.86	GI	GI	GI
8	1.82	0.55	0.30	1.27	0.70	GO	GO	GO
10	1.62	5.52	3.41	-3.90	-0.71	GI	GI	GI
11	1.76	0.66	0.38	1.10	0.63	GO	GO	GO
12	4.51	3.40	0.75	1.11	0.25	GO	GO	GO
13	2.21	1.38	0.62	0.83	0.38	GO	GO	GO
14	1.92	5.41	2.82	-3.49	-0.65	GI	GI	GI
15	2.09	1.35	0.65	0.74	0.35	GO	GO	GO
16	3.02	1.49	0.49	1.53	0.51	GO	GO	GO
17	0.91	2.51	2.76	-1.60	-0.64	GI	GI	GI
18	5.06	4.55	0.90	0.51	0.10	GO	GO	GO
19	1.40	3.31	2.36	-1.91	-0.58	GI	GI	GI
20	4.14	3.69	0.89	0.45	0.11	GO	GO	GO
21	2.58	0.92	0.36	1.66	0.64	GO	GO	GO
22	2.70	4.00	1.48	-1.30	-0.33	GI	GI	GI
23	4.18	5.97	1.43	-1.79	-0.30	GI	GI	GI
24	7.16	4.30	0.60	2.86	0.40	GO	GO	GO
MEDIAS			1.51	-0.07	0.01	GI	GI	GO

(GI= *gating in*; GO= *gating out*)

Para verificar hasta qué punto los resultados hallados con los índices directos de amplitud de P50 se replican utilizando los índices Q, se realizaron sendos ANOVAs de medidas repetidas utilizando como factores intrasujetos el Cambio (no cambio, cambio en frecuencia, cambio en intensidad) y la Atención (pasiva vs. dirigida), tomando como variables dependientes los índices Qr, Qd y Qx, respectivamente. El factor Cambio fue significativo en todos los casos ($F_{2,36}= 7.83$; $p<.01$ para Qr; $F_{2,36}= 16.91$; $p<.001$ para Qd; $F_{2,36}= 17.33$; $p<.001$ para Qx). No hubo ningún efecto significativo del factor Atención.

Es decir, los análisis utilizando los índices Q replican exactamente los resultados obtenidos con las puntuaciones directas de amplitud de P50, indicando reducciones de amplitud (*gating out*) cuando los pares son idénticos o diferentes en

frecuencia, y aumentos (*gating in*) ante los cambios de intensidad²⁴. De nuevo, se confirma que estos fenómenos modulatorios de P50 son independientes de la movilización o no de recursos atencionales hacia la tarea. Así pues, se confirma plenamente la hipótesis 4.

En la Tabla 24 se muestra el resultado del análisis de correlaciones entre los distintos índices Q en la condición de atención pasiva. Como puede observarse, todas las correlaciones entre los índices son significativas al nivel $p < .001$. Los índices de correlación más elevados corresponden a los calculados entre Qr y Qx, alcanzando valores cercanos a 1 para los pares S1S2 y S1S3. Así pues, se confirma plenamente la hipótesis 5.

Tabla 24 – Correlación entre los índices P50Qr, P50Qd y P50Qx en la condición de atención pasiva para cada uno de los pares de estímulos.

P50	S1S2	S1S3	S1S4
Qr-Qd	-.72***	-.76***	-.69***
Qr-Qx	-.99***	-.99***	-.85***
Qd-Qx	.72***	.76***	.91***

(*** significativo a $p < .001$)

En el Apéndice F se muestran los gráficos de correlación entre los distintos índices, que nos ayuda a comprender un poco mejor la naturaleza de la relación que se establece entre ellos. Como puede observarse, la función que mejor se ajusta a los datos no siempre es lineal.

²⁴ La única excepción es el índice Qx, que muestra un mecanismo tipo *gating out* para estímulos diferentes en intensidad, en la condición de atención pasiva, debido a la variabilidad de las modulaciones individuales, como se ha explicado anteriormente.

Para comprobar si los índices Q son también consistentes entre sí a nivel individual, se realizó un análisis detallado para evaluar las modulaciones indicadas por Qr, Qd y Qx en cada sujeto, tal como se muestra en la Tabla 23, la Tabla 25 y la Tabla 26 para los distintos pares de estímulos en la condición de atención pasiva.

Tabla 25 – Amplitudes y valores individuales de Q calculados para P50 en la condición pasiva para pares idénticos (S1S2).

n° sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S2	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	2.26	2.11	0.93	0.15	0.07	GO	GO	GO
2	3.02	1.62	0.54	1.40	0.46	GO	GO	GO
3	3.21	1.34	0.42	1.87	0.58	GO	GO	GO
4	2.41	0.81	0.34	1.60	0.66	GO	GO	GO
5	2.75	0.72	0.26	2.03	0.74	GO	GO	GO
6	1.67	-0.17	-0.10	1.84	1.10	GO	GO	GO
7	0.96	1.47	1.53	-0.51	-0.35	GI	GI	GI
8	2.26	1.14	0.50	1.12	0.50	GO	GO	GO
10	2.33	1.22	0.52	1.11	0.48	GO	GO	GO
11	2.36	0.24	0.10	2.12	0.90	GO	GO	GO
12	4.08	1.32	0.32	2.76	0.68	GO	GO	GO
13	1.14	0.10	0.09	1.04	0.91	GO	GO	GO
14	2.81	2.83	1.01	-0.02	-0.01	GI	GI	GI
15	1.29	0.46	0.36	0.83	0.64	GO	GO	GO
16	2.65	0.97	0.37	1.68	0.63	GO	GO	GO
17	1.59	1.03	0.65	0.56	0.35	GO	GO	GO
18	2.87	1.21	0.42	1.66	0.58	GO	GO	GO
19	2.48	1.83	0.74	0.65	0.26	GO	GO	GO
20	3.14	1.98	0.63	1.16	0.37	GO	GO	GO
21	2.06	-0.16	-0.08	2.22	1.08	GO	GO	GO
22	2.71	2.50	0.92	0.21	0.08	GO	GO	GO
23	3.61	1.51	0.42	2.10	0.58	GO	GO	GO
24	6.30	2.30	0.37	4.00	0.63	GO	GO	GO
MEDIAS			0.49	1.37	0.52	GO	GO	GO

(GI= *gating in*; GO= *gating out*)

Tabla 26 – Amplitudes y valores individuales de Q calculados para P50 en la condición pasiva para pares con diferentes frecuencias (S1S3).

nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S3	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	1.94	1.88	0.97	0.06	0.03	GO	GO	GO
2	2.71	2.21	0.82	0.50	0.18	GO	GO	GO
3	3.49	0.91	0.26	2.58	0.74	GO	GO	GO
4	2.72	0.94	0.35	1.78	0.65	GO	GO	GO
5	3.01	1.40	0.47	1.61	0.53	GO	GO	GO
6	2.09	-0.20	-0.10	2.29	1.10	GO	GO	GO
7	1.14	0.92	0.81	0.22	0.19	GO	GO	GO
8	2.23	0.33	0.15	1.90	0.85	GO	GO	GO
10	2.19	2.36	1.08	-0.17	-0.07	GI	GI	GI
11	1.05	0.72	0.69	0.33	0.31	GO	GO	GO
12	3.41	1.46	0.43	1.95	0.57	GO	GO	GO
13	2.10	1.49	0.71	0.61	0.29	GO	GO	GO
14	1.75	-0.43	-0.25	2.18	1.25	GO	GO	GO
15	0.94	1.39	1.48	-0.45	-0.32	GI	GI	GI
16	3.85	1.38	0.36	2.47	0.64	GO	GO	GO
17	0.95	-0.09	-0.09	1.04	1.09	GO	GO	GO
18	3.81	1.45	0.38	2.36	0.62	GO	GO	GO
19	2.89	1.61	0.56	1.28	0.44	GO	GO	GO
20	3.66	0.87	0.24	2.79	0.76	GO	GO	GO
21	1.25	1.27	1.02	-0.02	-0.02	GI	GI	GI
22	2.38	1.98	0.83	0.40	0.17	GO	GO	GO
23	4.82	3.75	0.78	1.07	0.22	GO	GO	GO
24	6.00	1.92	0.32	4.08	0.68	GO	GO	GO
MEDIAS			0.53	1.34	0.48	GO	GO	GO

(GI= *gating in*; GO= *gating out*)

Como puede observarse, al igual que se había encontrado para los pares S1S4, hay una perfecta consistencia intra-individual entre todos los índices Q, es decir, todos ellos indican el mismo tipo de modulación sensorial dentro de cada tipo de pares. Se observa que existe cierta variabilidad individual, que es más acusada en el caso de los pares S1S4 (ver Tabla 23), donde 11 sujetos presentan mecanismos tipo *gating in* y 12 del tipo *gating out*. Teniendo en cuenta que se trata de una muestra de la población general, esta variabilidad cuestiona de alguna manera la utilización clínica de los índices. Como evidencia de esta gran variabilidad se incluyen en los apéndices gráficos de dispersión de los valores de amplitud individuales (Apéndice G) y gráficos de la varianza de los índices Q (Apéndice H). El gráfico de la varianza de los índices muestra que aunque ellos indiquen, de un modo global, las mismas modulaciones para los diferentes tipos de pares (pares idénticos y diferentes en frecuencia en la Tabla 22), existe una gran variabilidad

entre las modulaciones de los individuos que es omitida cuando se trabaja con promedios grupales. De hecho, el promedio que se obtiene para el grupo es influido por los valores individuales más elevados. Este problema es más acusado para los índices Qd y Qr. El gráfico de la varianza también permite observar que en los índices Qr y Qd la dispersión de los datos individuales es mucho mayor que en Qx, donde los datos están normalizados. Además, Qr presenta algunos aspectos críticos: si un sujeto tiene la amplitud de S1 próxima a cero, eso hará que el valor de Qr aumente de manera considerable, mientras que si la amplitud del S1 es cero, la división no es posible. Una posible solución para amplitudes negativas o iguales a cero es seguir la propuesta hecha por Boutros (2008) de considerar las amplitudes de P50 que tengan al menos $0.5 \mu V$. Sin embargo, como se ha mencionado en la introducción, ese criterio puede descartar casi el 25 % de la muestra. El Qx, por otro lado, aporta beneficios pues normaliza los datos (el rango de la función está entre -2 y 2) ofreciendo de una manera más clara la magnitud de la diferencia entre individuos y evitando que un caso particular pueda influir de manera acentuada en el promedio grupal.

5.3. ESTABILIDAD DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE P50

Los trazados de P50 (filtrado 10-50 Hz) para los pares S1S2, S1S3 y S1S4 en la condición pasiva para la fase retest se muestran en la Figura 40. Como puede apreciarse en los trazados de la Figura 40A, la presentación de pares de estímulos idénticos produce una menor positividad de P50 al segundo estímulo. En la Figura 40B (pares distintos en frecuencia) hay una reducción en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo del par pero esa reducción es menos acentuada que en la Figura 40A. Cuando los pares tienen diferentes intensidades (Figura 40C) no se observa una reducción en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo. Los valores de amplitud y latencia para los sujetos en test²⁵ y en retest se presentan en la Tabla 27.

²⁵ Nótese que los valores de latencia y amplitud de P50 en test son diferentes de los presentados en el apartado 5.1 pues sólo un subgrupo de la muestra inicial participa en ambas fases.

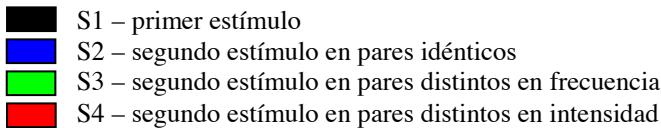


Figura 40A pares idénticos, Figura 40B pares distintos en frecuencia y Figura 40C pares distintos en intensidad.

Tabla 27– Latencia (ms) y amplitud (μ V) media del componente P50 en la condición de atención pasiva en test y en retest, con 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: estímulos diferentes en frecuencia; S1S4: estímulos diferentes en intensidad. Desviaciones típicas entre paréntesis.

P50 CONDICION PASIVA	TEST		RETEST	
	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud
S1	59.28 (9.84)	2.18 (0.82)	59.71 (10.10)	1.74 (1.13)
S2	55.85 (10.85)	0.94 (0.85)	55.71 (8.33)	0.84 (0.94)
S1	62.57 (1.82)	2.02 (0.93)	61.00 (6.78)	1.94 (0.95)
S3	59.4 (6.58)	0.89 (0.72)	61.00 (8.40)	0.97 (0.79)
S1	61.85 (5.84)	2.28 (1.38)	60.71 (11.83)	1.76 (1.26)
S4	61.28 (5.35)	2.26 (1.56)	61.14 (7.79)	2.36 (0.98)

En la Tabla 28 se muestran los índices Q obtenidos tanto en la fase test como en la retest.

Tabla 28 – Razones (Qr), diferencias (Qd) y diferencias relativas (Qx) obtenidas a partir de la amplitud de P50 en test y retest para la condición pasiva. Las desviaciones típicas se presentan entre paréntesis.

P50 CONDICIÓN PASIVA	TEST			RETEST		
	S1S2	S1S3	S1S4	S1S2	S1S3	S1S4
Qr	0.45 (0.45)	0.50 (0.48)	1.63 (1.87)	0.80 (1.27)	0.55 (0.45)	2.65 (4.15)
Qd	1.24 (0.96)	1.13 (0.98)	0.01 (1.65)	0.90 (1.21)	0.96 (1.14)	-0.60 (1.42)
Qx	0.56 (0.42)	0.51 (0.46)	0.04 (0.57)	0.49 (0.63)	0.46 (0.43)	-0.25 (0.41)

Si se compara la etapa retest con la etapa test (Figura 40), se observa que las reducciones de la amplitud de P50 al segundo estímulo idéntico o distinto en frecuencia son de menor magnitud en la fase retest. En la Tabla 28 es posible también constatar algunas diferencias entre las fases test y retest, en relación a los índices Qd y Qx, que indican mecanismos tipo *gating in* para los pares S1S4 en retest mientras que en test indican *gating out*. Otro aspecto que también podemos constatar al comparar la Tabla 22 y la Tabla 28 es cómo los promedios grupales pueden modificarse por el tamaño de la muestra. En concreto, Qd mostró un mecanismo tipo *gating in* para la muestra completa (Tabla 22) y tipo *gating out* para la muestra reducida (Tabla 28).

Es interesante observar cómo la variabilidad individual explica las diferencias en los índices de modulación sensorial calculados para el grupo y permite comprender las diferencias entre test y retest. Una vez más, se pone en evidencia que la media de la modulación del grupo no es suficiente para representar los mecanismos de modulación individuales (véase Apéndice I, Tabla 56).

Haciendo el análisis de las modulaciones sensoriales individuales en test y en retest también ha sido posible observar que el índice Qr no es representativo de la modulación individual cuando la amplitud del primer estímulo, de un potencial evocado positivo, tiene valor negativo (véase Apéndice I, Tabla 57). Los índices Qd y Qx no tienen ese tipo de problema. La diferencia entre el Qd y el Qx es que en el Qd los sujetos con bajos índices son casi irrelevantes en el grupo mientras los que tienen Qd elevados pueden aumentar el promedio para el grupo. Los beneficios que el Qx aporta, para el cálculo de la modulación sensorial, es que además de no tener problemas con amplitudes de signo negativo (pues la razón se calcula con el valor absoluto de la amplitud máxima), permite la normalización de los datos, como se ha indicado anteriormente.

El análisis de correlaciones (Tabla 29) muestra escasos índices *r* significativos entre la fase test y retest. Solo Qd y Qx, para los pares distintos en intensidad, muestran moderadas correlaciones ($p < .05$). Es decir, no se confirma la hipótesis 6.

Tabla 29 – Correlación entre los índices de modulación sensorial de P50 entre las fases test y retest para pares idénticos (S1S2), diferentes en frecuencia (S1S3) y diferentes en intensidad (S1S4) en la condición de atención pasiva (PAS).

P50	QR	QD	QX
S1S2	-0.513 n.s.	0.339 n.s.	-0.413 n.s.
S1S3	0.123 n.s.	0.239 n.s.	0.124 n.s.
S1S4	0.228 n.s.	0.648*	0.602*

(* significativo a $p < .05$; n.s.: no significativo)

Esa falta de consistencia entre la fase test y retest es probablemente debida al cambio en las modulaciones individuales a largo plazo. Como es posible constatar en la Tabla 30 hay sujetos que mantuvieron el mismo mecanismo – sea de habituación o de deshabituación – a largo plazo pero hay otros que cambiaron su tipo de modulación sensorial. Los gráficos de dispersión de Qd y Qx en test y retest para el par S1S4 se presentan en el Apéndice J.

Tabla 30 – Modulaciones sensoriales de los índices Q en test y en retest para cada individuo y tipo de par en la condición de atención pasiva.

Nº SUJETO	S1S2		S1S3		S1S4	
	TEST	RETEST	TEST	RETEST	TEST	RETEST
1	GO	GO	GO	GI	GI	GI
4	GO	GI	GO	GI	GI	GI
5	GO	GO	GO	GO	GO	GO
6	GO	GI	GO	GO	GI	GO
7	GI	GO	GO	GO	GI	GI
8	GO	GO	GO	GO	GO	GI
11	GO	GO	GO	GO	GO	GI
12	GO	GO	GO	GO	GO	GO
13	GO	GO	GO	GO	GO	GI
14	GI	GO	GO	GI	GI	GI
15	GO	GI	GI	GO	GO	GI
17	GO	GO*	GO	GO	GI	GI
18	GO	GO	GO	GO	GO	GO
21	GO	GO	GI	GO	GO	GO

(Los índices Qr, Qd y Qx indicaron el mismo mecanismo moduladorio para los sujetos; en negrito, los individuos que cambiaron de mecanismo moduladorio a largo plazo; GI= *gating in*, GO= *gating out*; * el Qr indicó un GI de manera equivocada debido a la señal de la amplitud de S1.)

Para profundizar en la raíz de esta escasa consistencia temporal de los índices Q, se procedió también a calcular las correlaciones test-retest para los valores directos de amplitud, encontrándose los resultados de la Tabla 31.

Tabla 31 – Correlaciones test-retest para la amplitud de P50 ante los dos estímulos del par en la condición pasiva.

	PRIMER ESTÍMULO	SEGUNDO ESTÍMULO
S1S2	0.69**	-0.03
S1S3	0.53	0.30
S1S4	0.69**	0.54*

(* significativo a $p < .05$; ** significativo a $p < .01$)

Como puede observarse, la respuesta al 1º estímulo presenta una mayor estabilidad temporal que la respuesta al 2º. En relación a éste, sólo alcanzó la significatividad el coeficiente calculado para el S4 (2º par diferente en intensidad).

5.4. RELACIÓN ENTRE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE LA ETAPA PRE-ATENCIONAL CON LA DE LOS COMPONENTES N1, P2 Y P3.

Los datos de amplitud y latencia de los componentes N1, P2 y P3 se presentan en la Tabla 32.

Tabla 32 – Latencia (ms) y amplitud (μV) media de los componentes N1, P2 y P3 en la condición de atención pasiva (PAS), con 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: estímulos diferentes en frecuencia; S1S4: estímulos diferentes en intensidad. Desviaciones típicas entre paréntesis.

CONDICIÓN PASIVA	N1		P2		P3	
	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud
S1	101.83 (11.64)	-9.17 (4.80)	194.54 (18.87)	10.52 (4.92)	329.00 (42.52)	3.49 (2.76)
S2	91.50 (13.83)	-5.09 (2.90)	191.36 (38.94)	3.37 (4.08)	329.60 (46.22)	4.18 (2.72)
S1	99.58 (11.60)	-9.17 (4.98)	187.18 (18.42)	10.62 (4.64)	329.71 (45.63)	3.58 (2.44)
S3	96.08 (12.71)	-6.08 (3.42)	220.36 (25.51)	4.59 (3.71)	342.38 (29.09)	4.03 (2.76)
S1	102.58 (10.89)	-9.76 (5.21)	193.81 (15.66)	10.57 (5.33)	320.47 (37.15)	3.28 (3.20)
S4	100.91 (12.17)	-11.00 (6.46)	187.18 (22.21)	5.83 (5.50)	315.23 (27.75)	9.59 (5.87)

En la condición de atención pasiva la latencia del N1 osciló entre 91.50 ms y 102.58 ms y su amplitud media para los S1 fue de $-9.37 \mu\text{V}$. Como puede observarse en la Figura 41, al igual que P50, la amplitud de N1 disminuyó en respuesta al segundo estímulo de los pares idénticos y diferentes en frecuencia, y aumentó en respuesta ante el aumento de intensidad del 2º estímulo. La latencia de P2 osciló entre 187 ms y 220 ms y la de P3 entre 315 ms y 342 ms (Tabla 32). La amplitud media para el primer estímulo fue $10.57 \mu\text{V}$ y $3.45 \mu\text{V}$ para P2 y P3, respectivamente. Como puede observarse en la Tabla 32 y en la Figura 41, hubo una disminución significativa en la amplitud del P2 en respuesta a los segundos estímulos de todos los pares, en la condición de atención pasiva. El P3 presentó la tendencia contraria, pues aumentó su amplitud ante todos los segundos estímulos idénticos, aunque dicho aumento fue mucho mayor para los pares diferentes en intensidad.

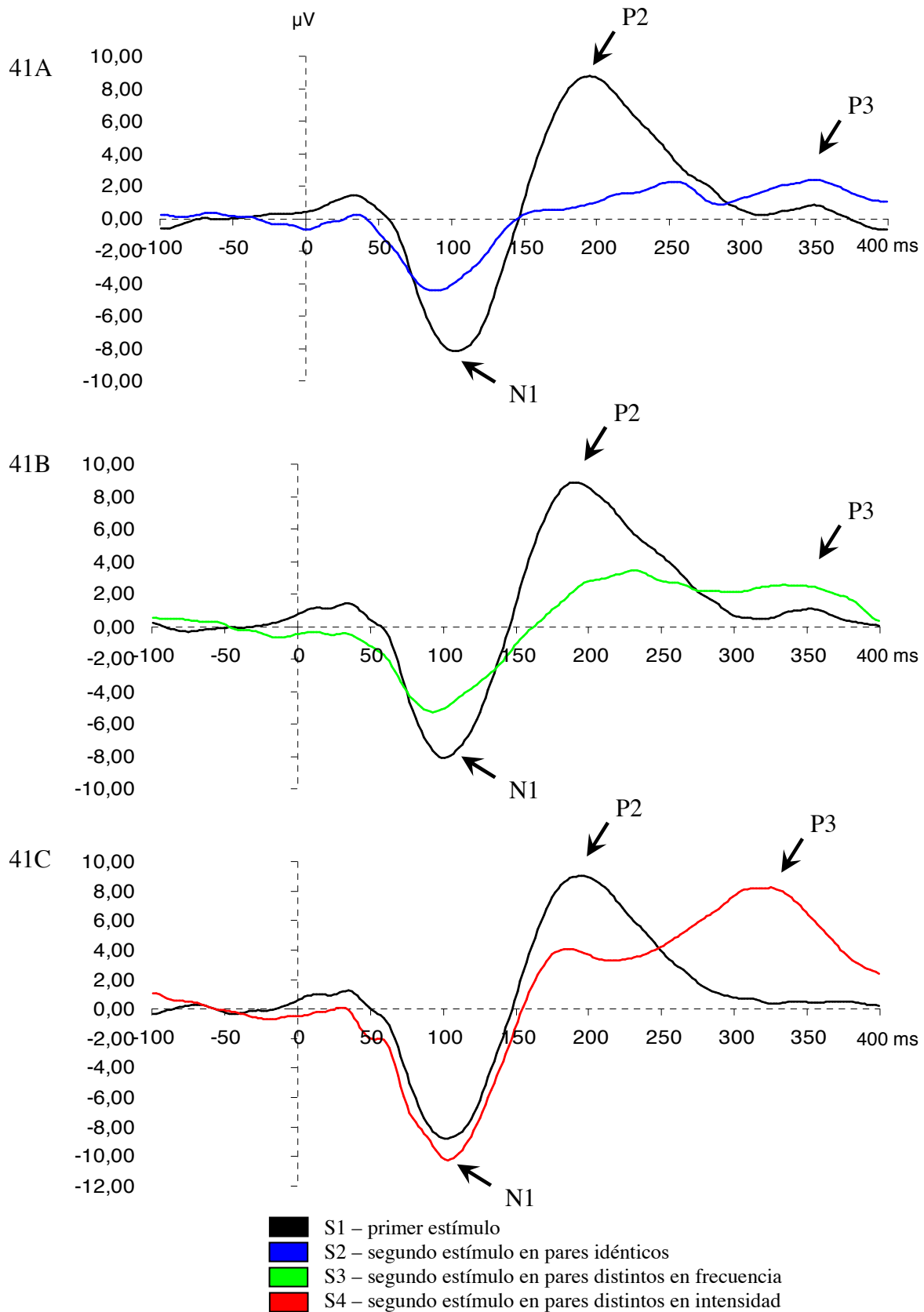


Figura 41 – N1, P2 y P3 (filtrado 0.1-30 Hz) en pares de estímulos idénticos y distintos en la condición de atención pasiva.

Figura 41A pares idénticos, Figura 41B pares distintos en frecuencia y Figura 41C pares distintos en intensidad.

En la Tabla 33 se muestran los valores de amplitud y de latencia para los componentes N1, P2 y P3 en la condición de atención dirigida al cambio de frecuencia del 2º estímulo (FRE) y en la Figura 42 los trazados correspondientes. Tanto N1 (rango de latencia 91.5 a 101.63 ms) como P2 (latencia entre 182.76 y 222.28 ms) mostraron una reducción en la amplitud a los segundos estímulos, tanto si eran iguales o diferentes a los S1. Por el contrario, el componente P3 (latencia entre 314.19 y 339.23 ms), mostró un aumento en la amplitud del segundo estímulo para los dos tipos de pares (Tabla 33).

Tabla 33 – Latencia (ms) y amplitud (μ V) media de los componentes N1, P2 y P3 en la condición de atención dirigida a la frecuencia del segundo estímulo (FRE), con 2 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: estímulos diferentes en frecuencia. Desviaciones típicas entre paréntesis.

CONDICIÓN FRE	N1		P2		P3	
	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud
S1	101.63 (10.61)	-7.83 (4.97)	182.76 (22.21)	8.18 (4.28)	315.23 (47.27)	4.12 (3.25)
S2	98.54 (22.16)	-7.63 (3.88)	213.42 (45.59)	2.65 (5.34)	339.23 (35.09)	9.47 (4.91)
S1	99.63 (10.91)	-7.87 (4.42)	183.14 (21.33)	7.81 (4.15)	314.19 (43.08)	3.91 (3.49)
S3	91.54 (13.68)	-7.11 (3.78)	222.28 (22.97)	7.15 (4.69)	314.85 (38.66)	7.42 (3.14)

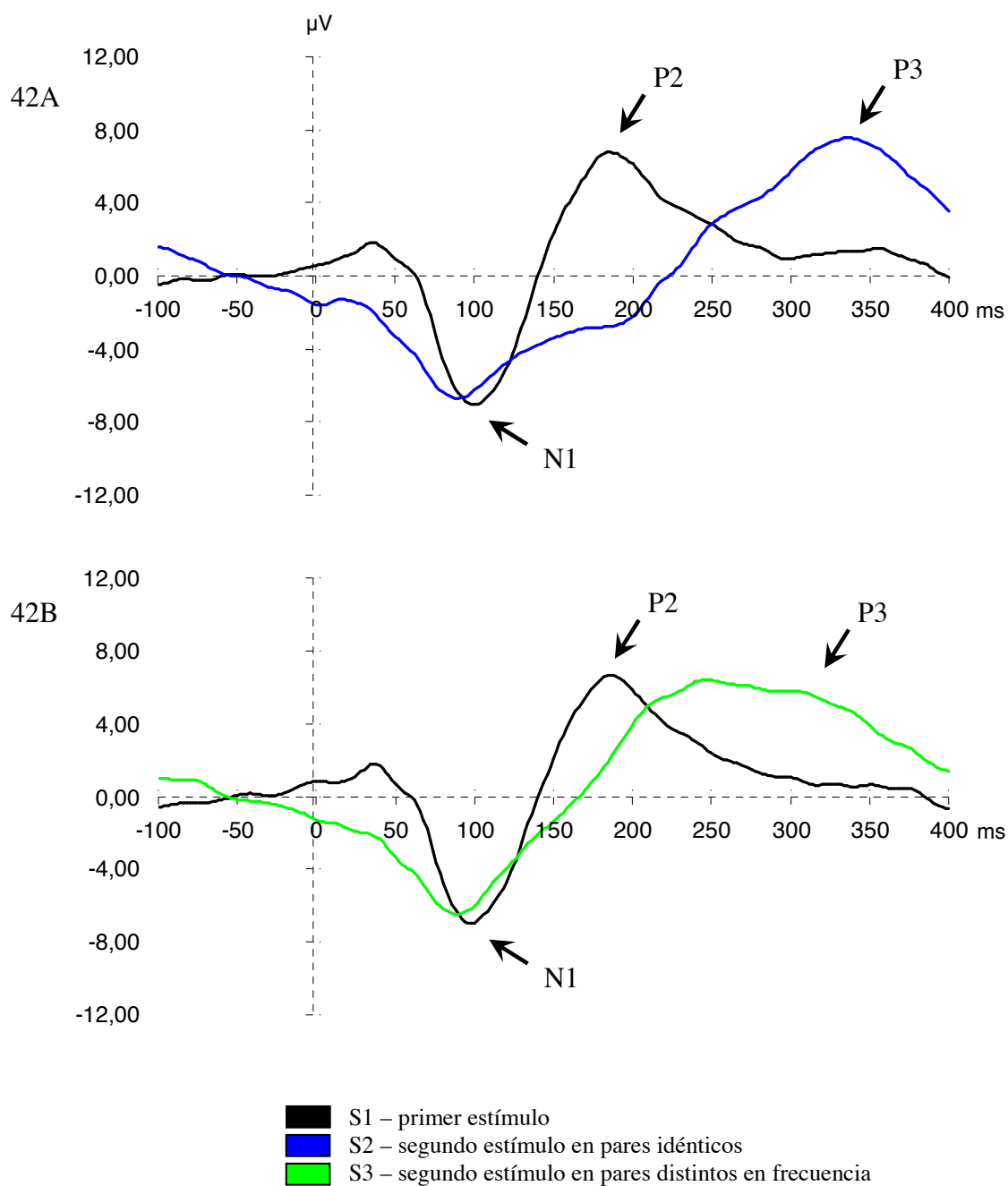


Figura 42 – N1, P2 y P3 (filtrado 0.1-30 Hz) en pares de estímulos idénticos y distintos en frecuencia en la condición de atención dirigida.

Figura 42A pares idénticos y Figura 42B pares distintos en frecuencia.

En la condición de atención dirigida a los cambios en la intensidad del segundo estímulo (INT; véase Tabla 34), tanto N1 como P2 mostraron disminuciones de amplitud para el S2 (idéntico) y aumentos para el S4 (distinto en intensidad), en comparación con el S1. Para P3, las amplitudes para el segundo estímulo fueron mayores, para ambos tipos de pares. Estas diferencias se observan en la Figura 43, que muestra, para S2 (pares idénticos), disminuciones en amplitud de N1 y P2 y aumentos de P3 y, para S4, aumentos en los tres componentes.

Tabla 34 – Latencia (ms) y amplitud (μV) media de los componentes N1, P2 y P3 en la condición de atención dirigida a la intensidad del segundo estímulo (INT), con 2 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S4: estímulos diferentes en intensidad. Desviaciones típicas entre paréntesis.

CONDICIÓN INT	N1		P2		P3	
	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud
S1	100.00 (9.04)	-7.76 (5.52)	189.18 (18.45)	8.10 (4.58)	330.28 (41.54)	3.19 (2.82)
S2	91.21 (18.02)	-6.63 (3.51)	189.90 (41.74)	3.50 (4.69)	328.66 (32.92)	10.62 (5.76)
S1	100.86 (14.19)	-7.94 (4.19)	180.36 (20.27)	8.19 (4.58)	320.54 (37.50)	2.94 (3.34)
S4	92.00 (15.03)	-10.47 (6.36)	201.54 (22.47)	11.51 (5.96)	299.54 (23.71)	11.11 (5.27)

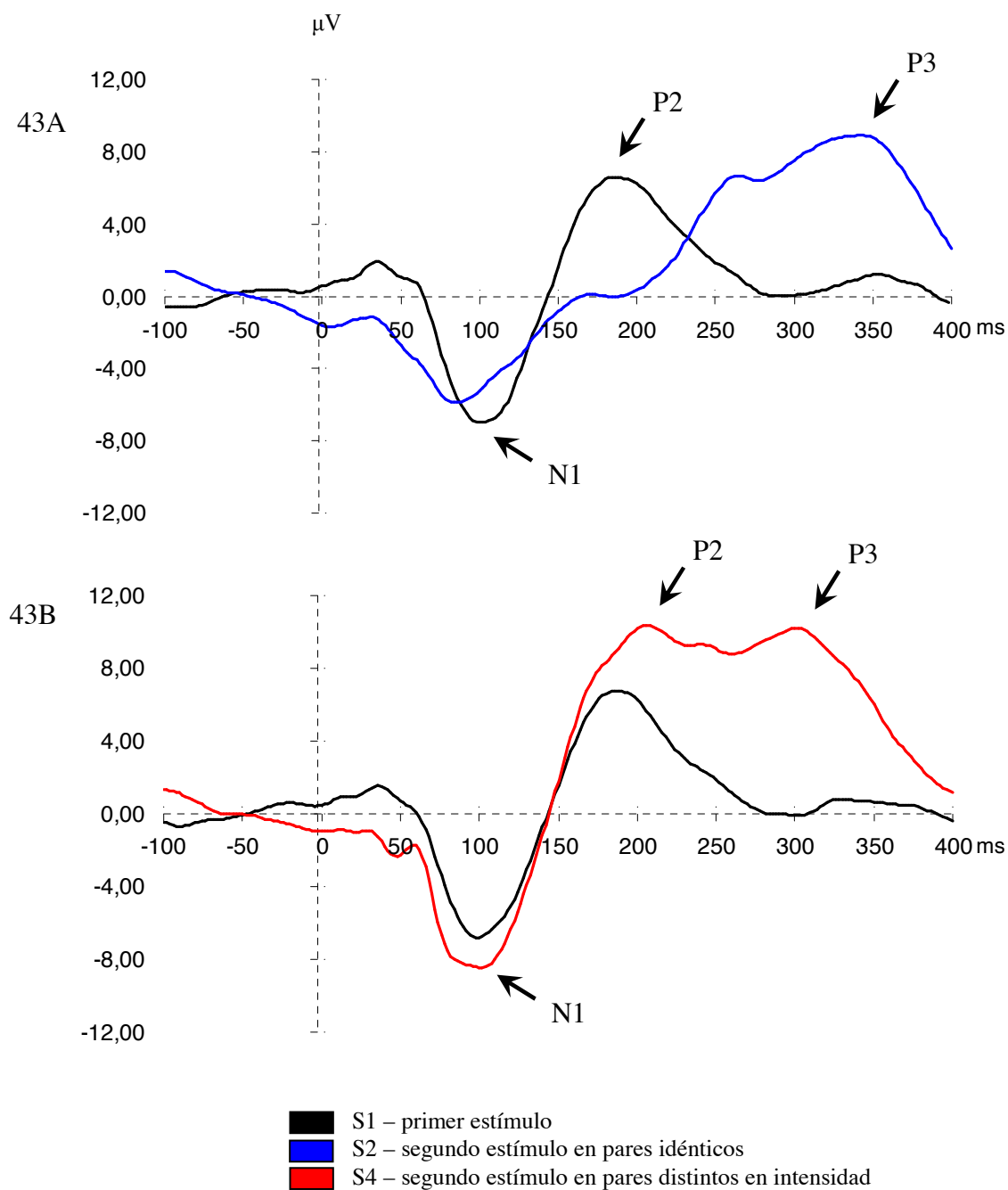


Figura 43 – N1, P2 y P3 (filtrado 0.1-30 Hz) en pares de estímulos idénticos y distintos en intensidad en la condición de atención dirigida.
 Figura 43A pares idénticos y Figura 43B pares distintos en intensidad.

El ANOVA de medidas repetidas realizado con los valores de amplitud de N1 mostró que tanto el factor Cambio ($F_{2,40}= 13.06$; $p<.001$) como las interacciones Atención x Orden ($F_{1,20}= 8.82$; $p<.01$), Atención x Cambio ($F_{2,40}= 5.53$; $p<.01$) y Orden x Cambio ($F_{2,40}= 7.53$; $p<.01$) alcanzaron el nivel de significatividad. Al igual que lo observado en P50, existe una reducción significativa de la amplitud de N1 al 2º estímulo de pares idénticos ($p<.05$) y distintos en frecuencia ($p<.05$), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los 2 estímulos de los pares distintos en intensidad en la condición de atención pasiva. No obstante, esta modulación de N1 por la repetición y el cambio estímulares viene matizada por la manipulación de la atención. En la condición de atención activa, no se encontró ninguna diferencia significativa entre ambos estímulos en los pares idénticos ni en los diferentes en frecuencia.

En relación a la latencia de N1, fueron significativos el orden del estímulo ($F_{1,20}= 16.51$; $p<.01$) y la interacción Atención x Cambio ($F_{2,40}= 3.99$; $p<.05$). Se observaron latencias más cortas del N1 a los segundos estímulos del par ($S1= 101.13$ ms, $S2= 95.57$; $p<.01$). También se encontraron mayores latencias de N1 a los estímulos de pares distintos en intensidad, en relación a los pares idénticos, pero sólo en la condición de atención pasiva. De nuevo, se confirma una modulación por el factor Atención.

Para la amplitud de P2, el ANOVA reveló efectos principales del Orden del estímulo ($F_{1,18}= 18.30$; $p<.001$) y del Cambio ($F_{2,36}= 16.64$; $p<.001$), así como las siguientes interacciones significativas: Atención x Orden ($F_{1,18}= 24.17$; $p<.01$), Orden x Cambio ($F_{2,36}= 14.21$; $p<.001$), y Atención x Orden x Cambio ($F_{2,36}= 6.26$ $p<.01$). Las comparaciones a posteriori muestran que, en el caso de la condición de atención pasiva, hay una reducción significativa de la amplitud de P2 ante el 2º estímulo de todos los pares de estímulos ($p<.001$). En la condición de atención activa, esta reducción solo es significativa para los pares idénticos. En el caso de los pares S1S4 se encontró incluso un aumento de la amplitud de P2 al 2º estímulo.

En relación a la latencia de P2, hubo efectos significativos del Orden del estímulo ($F_{1,18}= 22.68$; $p<.001$), del Cambio ($F_{2,36}= 7.82$; $p<.01$), de Atención x

Orden ($F_{1,18} = 16.86$; $p < .01$) y de Orden x Cambio ($F_{2,36} = 7.68$; $p < .01$). Se encontraron mayores latencias para el 2° estímulo, aunque la diferencia fue significativa sólo para los pares distintos en frecuencia ($p < .001$). Estas diferencias vienen matizadas por la Atención, pues se observó que la diferencia en latencia entre el 1° y el 2° estímulo sólo fue significativa para la condición de atención dirigida.

Para la amplitud de P3, el ANOVA mostró efectos significativos de la Atención ($F_{1,16} = 19.20$; $p < .001$), el Orden del estímulo ($F_{1,16} = 29.56$; $p < .001$), y el Cambio ($F_{2,32} = 8.13$; $p < .01$), así como de las interacciones Atención x Orden ($F_{1,16} = 9.66$; $p < .01$) y Orden x Cambio ($F_{2,32} = 15.31$; $p < .001$). En la condición de atención pasiva, sólo es significativo el aumento de la amplitud de P3 ante el segundo estímulo para los pares diferentes en intensidad ($p < .001$). En la condición de atención dirigida, la diferencia en la amplitud de P3 entre el 1° y 2° estímulo es significativa para todos los pares.

Con respecto a la latencia de P3, hay un efecto principal del factor Cambio ($F_{2,32} = 4.56$; $p < .05$) y una interacción significativa Atención x Orden x Cambio ($F_{2,32} = 4.22$; $p < .03$). Se encontraron mayores latencias de P3 en pares idénticos y distintos en frecuencia. No obstante, esta diferencia está limitada a los segundos estímulos: en la condición de atención pasiva, la latencia al 2° estímulo sólo es significativamente mayor para los pares diferentes en frecuencia, en comparación con los pares distintos en intensidad ($p < .01$). En el caso de la atención dirigida, sólo es significativa la diferencia en latencia al 2° estímulo para los pares S1S4 y S1S2 ($p < .001$).

Los valores de los índices Q que evalúan la modulación sensorial de N1, P2 y P3 en la condición de atención pasiva (PAS) se presentan en la Tabla 35.

En el caso de N1, los índices muestran los mismos mecanismos moduladores que los calculados para P50: *gating out* para pares idénticos y distintos en frecuencia y *gating in* para los pares distintos en intensidad²⁶.

Por el contrario, los índices Q calculados para P2 indican un proceso de *gating out* para todos los pares de estímulos y los calculados para P3 indican *gating in* para todos los pares excepto el Qr calculado para S1S4 que indicó un mecanismo de habituación. Un análisis detallado de las modulaciones individuales de P3 (véase Apéndice K) muestra que, como se ha mencionado anteriormente y presentado en la Tabla 57 (Apéndice I), la presencia de amplitudes de S1 con señales negativas determina que el Qr no represente correctamente la modulación sensorial sucedida.

Tabla 35 – Razones (Qr), diferencias (Qd) y diferencias relativas (Qx) obtenidas para N1, P2 y P3 en la condición pasiva. Las desviaciones típicas se presentan entre paréntesis.

CONDICIÓN PASIVA	N1			P2			P3		
	S1S2	S1S3	S1S4	S1S2	S1S3	S1S4	S1S2	S1S3	S1S4
Qr	0.64 (0.37)	0.72 (0.32)	4.70 (15.86)	0.42 (0.73)	0.42 (0.32)	0.62 (0.53)	2.05 (2.93)	1.77 (1.44)	-1.46 (15.56)
Qd	-4.07 (3.89)	-3.08 (3.13)	1.24 (5.12)	7.14 (5.91)	6.02 (3.99)	4.73 (4.59)	-0.68 (4.10)	-0.45 (3.57)	-6.31 (4.56)
Qx	-0.37 (0.33)	-0.28 (0.30)	0.04 (0.50)	0.64 (0.51)	0.57 (0.32)	0.41 (0.42)	-0.15 (0.72)	-0.09 (0.64)	-0.66 (0.36)

Los análisis de los índices Q para N1, P2 y P3 en las condiciones FRE e INT están en el Apéndice L.

En resumen, puesto que en las tres condiciones (PAS, FRE y INT) los componentes N1 y P2 disminuyeron la amplitud ante el 2º estímulo de los pares idénticos mientras el P3 aumentó en todas ellas su amplitud al S2, la hipótesis 7 ha

²⁶ Ténganse en cuenta que la amplitud negativa de N1 invierte los baremos indicativos de *gating in* o *gating out* en relación a los índices Qd y Qx calculados para P50.

sido confirmada solamente para los componentes N1 y P2 pero no lo ha sido para el componente P3.

Con respecto a los pares distintos, cada uno de los componentes tuvo un comportamiento diferente: la amplitud de N1 fue mayor para los 2^{os} estímulos diferentes en intensidad, tanto para la condición de atención pasiva como dirigida; la amplitud de P2 fue mayor para los 2^{os} estímulos diferentes en intensidad sólo en atención dirigida; la amplitud de P3 en la condición de atención pasiva y dirigida fue mayor ante los segundos estímulos diferentes en frecuencia y en intensidad. Por lo tanto, se puede hablar de una confirmación parcial de la hipótesis 8.

Por otro lado, el factor Atención fue significativo para N1, P2 y P3 en interacción con el factor Orden (1ºS vs 2ºS). Es decir, el fenómeno de modulación sensorial de los componentes más tardíos depende de la atención, confirmándose la hipótesis 9.

5.4.1. Correlación entre los índices Qd, Qr y Qx de los potenciales evocados auditivos P50, N1, P2 y P3.

Las correlaciones entre los índices Q calculados para P50 y para los otros componentes de los PEAs – N1, P2 y P3 – se presentan en la Tabla 36.

Como puede apreciarse, hay escasas correlaciones entre los índices, puesto que sólo 4 alcanzan la significación estadística. Los índices Qd y Qx indican correlaciones significativas entre la modulación sensorial de P50 y N1 cuando los pares aportan una información que captura automáticamente la atención del sujeto, es decir, ante cambios de intensidad. Los índices Qr y Qx indican una correlación entre P50 y P2 cuando el segundo estímulo aporta una información repetida. Por tanto, no se puede hablar de una confirmación de la hipótesis 10.

Tabla 36 – Correlaciones de los índices Q calculados para P50 con los índices calculados para los otros componentes en la condición de atención pasiva (sólo se presentan las r que alcanzaron el nivel de significación).

P50	QR			QD			QX		
	N1	P2	P3	N1	P2	P3	N1	P2	P3
S1S2	n.s.	.70***	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.61**	n.s.
S1S3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
S1S4	n.s.	n.s.	n.s.	-.73***	n.s.	n.s.	-.53**	n.s.	n.s.

(*** significativo a $p<.001$; ** significativo a $p<.01$; n.s.: no significativo).

5.5. ANÁLISIS DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DE P50 USANDO EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (ACP)

El análisis de los componentes principales (ACP) indicó la presencia de dos factores (según los criterios explicados en el Apéndice E) dentro del rango de latencia del P50, que hemos denominado P50A (más temprano) y P50B (más tardío). Estos factores, cuya latencia se recoge en la Tabla 37, son los que explican la mayor variabilidad de los datos en el espacio original (Apéndice M).

En la Tabla 37 se muestran también las puntuaciones de factor de ACP para ambos componentes en cada una de las condiciones. Es posible observar un diferente comportamiento de P50A y P50B: mientras que en P50A se observa una reducción a los segundos estímulos en comparación con los primeros, sean idénticos o diferentes en frecuencia e intensidad, P50B no muestra reducciones al segundo estímulo para pares distintos en intensidad. Los patrones observados para la condición de atención pasiva se mantienen en las condiciones de atención dirigida, en la que incluso aumentan las puntuaciones de factor de P50B ante el S4.

Tabla 37 – Latencia (ms) y puntuaciones de factor de P50A (factor más temprano) y P50B (factor más tardío) en las condiciones PAS, FRE y INT calculadas utilizando ACP, con 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: estímulos diferentes en frecuencia; S1S4: estímulos diferentes en intensidad (desviaciones típicas entre paréntesis).

CONDICIÓN	PAS		FRE		INT	
ERP	P50A (50 ms)	P50B (64 ms)	P50A (38 ms)	P50B (56 ms)	P50A (40 ms)	P50B (58 ms)
S1	0.83 (0.88)	1.05 (1.24)	0.69 (1.42)	1.12 (1.52)	0.61 (1.17)	1.01 (1.53)
S2	0.21 (0.61)	-0.43 (0.68)	0.22 (1.00)	-0.01 (1.06)	0.22 (1.00)	-0.28 (0.81)
S1	0.72 (0.86)	1.11 (1.32)	0.68 (1.39)	1.07 (1.34)	-	-
S3	0.25 (0.92)	-0.04 (0.70)	0.16 (0.82)	0.02 (0.89)	-	-
S1	0.56 (1.11)	1.24 (1.52)	-	-	0.52 (1.14)	0.76 (1.31)
S4	0.19 (1.14)	1.21 (1.48)	-	-	-0.08 (1.83)	1.43 (1.67)

Para comprobar si el P50A y el P50B son sensibles a los mecanismos modulatorios y si son independientes de la manipulación de la atención (hipótesis 11), se realizó un ANOVA de medidas repetidas (Orden x Cambio x Atención) con las amplitudes de cada uno de los factores derivados del ACP por separado.

El análisis reveló que, para P50A, hubo un efecto significativo del factor Orden (ser el primer o el segundo estímulo del par; $F_{1,19} = 15.97$; $p < .01$). Los contrastes a posteriori para las comparaciones múltiples de pares mostraron que el peso del factor ante el 2º estímulo ($\bar{x} = 0.03$) es significativamente menor que el obtenido para el 1º estímulo ($\bar{x} = 0.58$; $p < .01$).

Para P50B, hubo efectos significativos de los factores Orden ($F_{1,19} = 12.30$; $p < .01$), Cambio (pares idénticos, pares de distinta frecuencia, pares de distinta intensidad; $F_{2,38} = 5.90$; $p < .01$), así como de la interacción Orden x Cambio ($F_{2,38} = 21.14$; $p < .001$). Los contrastes a posteriori demostraron que hay una diferencia

significativa ($p < .001$) entre la amplitud de P50B al primero y al segundo estímulo del par siempre que los estímulos sean idénticos o distintos en frecuencia, tanto en las condiciones de atención pasiva como en las de atención dirigida. En el caso de pares con estímulos de diferente intensidad, no hay diferencias significativas entre las puntuaciones de factor del 1º y 2º estímulo.

En resumen, se ha encontrado una confirmación parcial para la hipótesis 11. En la línea con los resultados con valores directos de amplitud, encontramos que la modulación sensorial de los factores P50A y P50B es independiente de la manipulación atencional. Con respecto a la modulación sensorial de estos factores, hemos constatado una diferencia: sólo P50B es sensible al mecanismo de *gating in*. Es decir, encontramos resultados paralelos para las amplitudes directas y para el componente P50B derivado del ACP.

En la Tabla 38 se encuentran los valores de los índices Qr, Qd y Qx calculados para P50A y P50B en las condiciones de atención pasiva y dirigida.

Tabla 38 – Razones (Qr), diferencias (Qd) y diferencias relativas (Qx) obtenidas a partir de la amplitud de P50 calculada utilizando ACP para la condición pasiva, para la condición de atención dirigida a la frecuencia del segundo estímulo (FRE) y para la condición de atención dirigida a la intensidad del segundo estímulo (INT). P50A es el factor más temprano y P50B es el factor más tardío. Las desviaciones típicas se presentan entre paréntesis.

ERP	PARES	CONDICIÓN PASIVA			CONDICIÓN FRE			CONDICIÓN INT		
		Qr	Qd	Qx	Qr	Qd	Qx	Qr	Qd	Qx
P50A	S1S2	0.41 (2.55)	0.61 (0.84)	0.35 (0.78)	0.58 (1.68)	0.47 (1.06)	0.15 (0.98)	0.25 (2.38)	0.39 (1.12)	0.37 (0.93)
	S1S3	0.70 (1.99)	0.48 (0.93)	0.49 (0.87)	0.52 (5.61)	0.52 (1.59)	0.00 (1.06)	-	-	-
	S1S4	0.52 (1.34)	0.37 (1.42)	0.35 (1.00)	-	-	-	1.86 (4.56)	0.60 (1.65)	0.33 (0.94)
P50B	S1S2	3.72 (17.41)	1.48 (0.79)	1.04 (0.49)	-0.06 (1.77)	1.13 (1.31)	0.44 (1.02)	-0.30 (1.64)	1.29 (1.43)	0.85 (0.81)
	S1S3	1.20 (4.59)	1.16 (1.06)	0.64 (0.78)	0.54 (2.38)	1.05 (1.23)	0.78 (0.79)	-	-	-
	S1S4	0.51 (4.59)	0.03 (1.65)	0.00 (0.87)	-	-	-	6.54 (17.53)	-0.68 (1.72)	-0.07 (0.88)

Con respecto a P50A, observamos índices Qd y Qx mayores de 0 y coeficientes Qr menores que 1, poniendo en evidencia mecanismos tipo *gating out* (habituaación). La única excepción lo constituye el índice Qr obtenido para los pares de diferente intensidad en la condición INT, que en este caso es mayor que 1. Para analizar esta discrepancia recurrimos al estudio individualizado (Apéndice N, Tabla 62), donde pudimos observar que para 7 sujetos el Qr indica mecanismos opuestos a los observados con los valores directos de las puntuaciones de factor. Como se había indicado antes, el coeficiente Qr presenta problemas cuando manejamos amplitudes negativas. Un ejemplo es el sujeto nº 7 (Apéndice N, Tabla 62), que presenta un alto valor de Qr, aunque la amplitud de P50A al 2º estímulo es menor. También se observa cómo este único caso puede modificar la media del grupo y hacer que el Qr alcance un valor superior a 1.

Con respecto a P50B, Qd y Qx indican las tendencias ya observadas con las puntuaciones directas del factor: mecanismos de habituaación (>0) excepto para el par S1S4 en la condición de atención dirigida. Las discrepancias observadas con Qr se acentúan en este caso, al mostrarse coeficientes mayores que 1 (*gating in*) incluso para los pares iguales o diferentes en frecuencia. De nuevo, la razón de estas discrepancias radica, por un lado, en los problemas de cálculo matemático de este coeficiente cuando se manejan amplitudes negativas y, por otro, en el hecho de que al no ser puntuaciones normalizadas un único caso puede modificar de forma decisiva la media (ver análisis individualizado en Apéndice N - Tabla 63 y Tabla 64).

En la Tabla 39 están los resultados del análisis de correlaciones entre los distintos índices Q de P50A y de P50B, respectivamente, en la condición de atención pasiva. Puesto que, como vimos anteriormente, Qr²⁷ no es un índice fiable, en los análisis siguientes sólo se consideraron Qd y Qx. Como puede observarse, las correlaciones entre los índices Qd y Qx son significativas ($p < .001$) tanto para P50A como para P50B (a excepción de la calculada para el par S1S2). Así pues, tras rechazar el coeficiente Qr, se confirma la hipótesis 12.

²⁷ Véase correlaciones de Qr con los índices Qd y Qx en el Apéndice O.

Tabla 39 – Correlación entre los índices Qd y Qx calculados para P50A y P50B en la condición de atención pasiva para cada uno de los pares de estímulos.

Qd-Qx	S1S2	S1S3	S1S4
P50A	.80***	.87***	.82***
P50B	.40 n.s.	.64***	.81***

(n.s.= no significativo; *** significativo a $p \leq .001$)

En la Tabla 40 se presentan las correlaciones entre los coeficientes para P50A y P50B. Como puede observarse prácticamente no hay correlación entre ellos, lo que indica que ambos componentes son de naturaleza diferente.

Tabla 40 – Correlación entre los Q de P50A y P50B en la condición de atención pasiva.

P50A-P50B	S1S2	S1S3	S1S4
Qd	.28 n.s.	.36 n.s.	.42*
Qx	-.22 n.s.	.19 n.s.	.35 n.s.

(n.s.= no significativo; * significativo a $p < .05$)

Para evaluar la estabilidad test-retest de P50, se calculó el ACP con los datos de la fase retest, obteniéndose de nuevo dos factores, P50A y P50B (ver Tabla 41), que presentan una modulación por la repetición de estímulos semejante a lo que encontramos en la fase test²⁸: P50A presenta reducciones de amplitud a todos los 2º estímulos, independientemente de si los pares son idénticos o diferentes, y P50B muestra aumentos de amplitud en el par S1S4.

²⁸ Los valores relativos a la amplitud y a la latencia de P50A y de P50B en la etapa test se encuentran en el Apéndice P, pues sólo un subgrupo de la muestra inicial participa en ambas fases.

Tabla 41 – Puntuaciones de factor de los componentes P50A y P50B, en la fase retest, en la condición de atención pasiva, con 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: estímulos diferentes en frecuencia; S1S4: estímulos diferentes en intensidad. Desviaciones típicas entre paréntesis.

RETEST	S1	S2	S1	S3	S1	S4
P50A (42 ms)	0.34 (0.63)	0.08 (0.45)	0.36 (0.88)	0.00 (0.46)	0.34 (0.83)	0.09 (0.74)
P50B (58 ms)	0.32 (1.04)	-0.13 (0.89)	0.59 (0.73)	-0.07 (0.91)	0.32 (1.00)	0.60 (0.77)

Se calcularon coeficientes de correlación entre los índices Q obtenidos en la fase test y retest, con los resultados que se muestran en la Tabla 42.

Tabla 42 – Correlaciones entre los índices Q en test y retest.

TEST- RETEST	S1S2	S1S3	S1S4
P50A			
Qd	-.06 n.s.	-.01 n.s.	.20 n.s.
Qx	-.10 n.s.	-.11 n.s.	.39 n.s.
P50B			
Qd	.62*	.10 n.s.	.64*
Qx	.64*	-.23 n.s.	.49 n.s.

(n.s.= no significativo; * significativo a $p<.05$)

Puede observarse que para el componente P50A no hay ninguna correlación test-retest significativa, lo que pone de manifiesto la escasa estabilidad de este factor del ACP. Por el contrario, sí aparecen correlaciones significativas para P50B, confirmando parcialmente la hipótesis 13. Si comparamos estos resultados con los obtenidos para las puntuaciones directas (ver Tabla 29), podemos afirmar que la identificación del factor P50B por ACP mejora la fiabilidad test-retest de los índices de modulación sensorial.

6. OBJETIVOS E HIPÓTESIS – ESTUDIO 2

A partir de los resultados con pares de distinta intensidad encontrados en el estudio 1, nos planteamos un segundo estudio para profundizar en el mecanismo de *gating in*, es decir, en la capacidad para responder a información relevante. Para ello, se modificaron los paradigmas experimentales del estudio 1 y se estudiaron, además de P50, los componentes P3 y el potencial de disparidad (Mismatch negativity o MMN), que se han considerado índices de *gating in*. Además, se trató de replicar los hallazgos del estudio 1 sobre el análisis de componentes principales y su potencial utilidad para mejorar la fiabilidad de los índices de modulación sensorial de P50.

Este segundo estudio fue diseñado con 5 objetivos fundamentales:

- 1- Comprobar si el efecto de *gating in* encontrado en P50 para pares de tonos con distinta intensidad es debido a la detección del cambio de intensidad entre el 1º estímulo y el 2º estímulo, o simplemente puede ser un efecto directo de la mayor intensidad del 2º estímulo. Para ello, se diseñó una tarea con 3 tipos de pares: idénticos, diferentes en intensidad creciente ($1^\circ S < 2^\circ S$) y diferentes en intensidad decreciente ($1^\circ S > 2^\circ S$).
- 2- Ver si los cambios de frecuencia pueden provocar efectos tipo *gating in* cuando el 2º estímulo presenta una menor frecuencia que el 1º estímulo (en el estudio 1, el 2º estímulo tenía siempre mayor frecuencia que el 1º estímulo). Para ello, se diseñó una tarea con 3 tipos de pares: idénticos, diferentes en frecuencia creciente y diferentes en frecuencia decreciente.
- 3- Comprobar si existe relación entre el efecto *gating in* encontrado para P50 y para P3.
- 4- Comprobar en qué medida el efecto *gating in* en P50 está relacionado con el potencial de disparidad o Mismatch negativity (MMN), obtenido en un paradigma oddball, también indicador de un proceso tipo *gating in*.

- 5- Verificar si el análisis de componentes principales arroja los mismos factores en el rango de latencia de P50 que los encontrados en el estudio 1 y si la utilización de estos factores mejora la fiabilidad de los índices de modulación sensorial (índices Q).

De acuerdo con estos objetivos, las **hipótesis** planteadas para el estudio 2 se formulan a continuación. Se espera que:

- 1- El componente P50 presente menor amplitud ante los 2^{os} estímulos de pares idénticos que ante los 2^{os} estímulos de pares de diferente intensidad, con independencia de que éstos sean de mayor o menor intensidad que el 1^o estímulo.
- 2- El componente P50 presente idéntica amplitud ante pares idénticos que ante pares de diferente frecuencia, sean los 2^{os} estímulos de mayor o de menor frecuencia que los 1^{os} estímulos.
- 3- Los componentes P50 y P3 muestran un patrón similar ante los cambios de frecuencia e intensidad de los 2^{os} estímulos.
- 4- El potencial de disparidad correlacione significativamente con los índices Q obtenidos con pares de distinta intensidad o frecuencia.
- 5- El ACP confirme la presencia de P50A y P50B y que los análisis con estos factores confirmen lo encontrado en relación a las hipótesis 1 y 2.
- 6- Que los índices Q obtenidos a partir de los factores P50A y P50B arrojen un patrón de inter-correlaciones más significativas que la que se encuentra cuando se calculan para las puntuaciones de amplitud.

Estas hipótesis han sido comprobadas a partir del trabajo experimental descrito en el apartado “Método – Estudio 2”.

7. MÉTODO – ESTUDIO 2

7.1. SUJETOS

En la presente investigación participaron voluntariamente 27 estudiantes de la Facultad de Psicología de la Universidad de Santiago de Compostela. La muestra estuvo compuesta por 13 hombres y 14 mujeres de edades comprendidas entre los 19 y 24 años, con una edad media de 20 años (desv. típica= 1.68).

Ninguno de los participantes tenía problemas psiquiátricos o neurológicos ni estaba bajo ningún tipo de tratamiento farmacológico. Se excluyeron problemas auditivos mediante una prueba de detección del umbral, realizada de forma ascendente y descendente, que reveló un nivel de audición medio que osciló entre los 37 dB (intensidad en la que se comienza a oír) y los 31 dB (intensidad en la que se deja de oír). A todos se les pidió que no fumasen ni tomaran café dos horas antes del registro. Ninguno de ellos había participado en el estudio 1.

7.2. PROCEDIMIENTO

Los participantes fueron citados en el Laboratorio de Psicofisiología, donde se les explicaba en que consistía el experimento, se procedía a recoger datos personales y de antecedentes médicos y psicológicos (Apéndice A), y se les administraba el Inventario de Dominancia Manual de Edimburgo (Apéndice B). También se realizaba una prueba para la determinación del umbral auditivo (Apéndice C).

Tras la colocación de los electrodos, los sujetos eran acomodados en un sillón donde realizaban las tareas. Antes de dar comienzo al registro se verificaban las impedancias, se hacía la calibración y se daban las instrucciones de la tarea. A cada

participante se le preguntaba si las instrucciones estaban claras (Apéndice Q y Apéndice R).

Durante la realización de las tareas, la habitación se encontraba en semi-oscuridad y silencio. Cada sesión tenía una duración de aproximadamente una hora y media.

7.3. ESTÍMULOS Y TAREAS

Los estímulos auditivos fueron creados y presentados mediante el programa STIM (Neuroscan Labs). Se crearon dos paradigmas estimulares para obtener P50 y P3, y otro diferente para el potencial de disparidad o MMN.

En el paradigma de estímulos pareados, se presentaban tonos puros binauralmente a través de auriculares con un intervalo inter-estímulos (ISI) de 500 ms. Los estímulos eran presentados en pares, tenían una duración de 50 ms y un intervalo entre pares de 8 seg. En ese contexto, el 1º estímulo hacía la función de estímulo condicionante y el 2º estímulo la de estímulo de prueba.

Se presentaron pares de estímulos idénticos junto con pares de estímulos de diferente intensidad (serie INT2²⁹) o de diferente frecuencia (serie FRE2). Todos los estímulos fueron presentados en una condición de atención pasiva, es decir, se instruía a los participantes a que escuchasen los tonos pero no se solicitaba que realizasen ninguna tarea asociada a la detección de los sonidos. En cada serie, los distintos tipos de pares estaban mezclados aleatoriamente. Para diferenciar todos los estímulos empleados, usaremos las denominaciones que se señalan en la Tabla 43.

²⁹ Para diferenciarlos de los paradigmas estimulares del estudio 1, en este caso se denominarán INT2 y FRE2

Tabla 43 – Denominaciones y características de los estímulos empleados en el estudio 2.

ORDEN DEL ESTÍMULO	DENOMINACIÓN	INTENSIDAD	FRECUENCIA
1º estímulo	S1	80dB	1000Hz
2º estímulo	S2	80dB	1000Hz
1º estímulo	S1	80dB	1000Hz
2º estímulo	S3	90dB	1000Hz
1º estímulo	S1	90dB	1000Hz
2º estímulo	S4	80dB	1000Hz
1º estímulo	S1	80dB	1000Hz
2º estímulo	S5	80dB	2000Hz
1º estímulo	S1	80dB	2000Hz
2º estímulo	S6	80dB	1000Hz

La serie INT2 incluía 25 pares de estímulos idénticos (S1: 80dB; S2: 80dB), 25 pares en los que el primer estímulo (S1: 80dB) era menos intenso que el segundo (S3: 90dB) y 25 pares en los que el primer estímulo (S1: 90dB) era más intenso que el segundo (S4: 80dB).

La serie FRE2 incluía 25 pares de estímulos idénticos (S1: 1000Hz; S2: 1000Hz), 25 pares en los que el primer estímulo (S1: 1000Hz) era menos agudo que el segundo (S5: 2000Hz) y 25 pares en los que el primer estímulo (S1: 2000Hz) era más agudo que el segundo (S6: 1000Hz).

El orden de presentación de estas condiciones fue balanceado entre los sujetos: para la mitad fue FRE2-INT2 y para la otra mitad INT2-FRE2.

Para obtener la MMN, se presentó una serie que incluía un total de 1200 estímulos auditivos siendo el 80% de ellos, lo que equivale a 960 estímulos, standard (80dB, 1000Hz) y el 20%, equivalente a 240 estímulos, desviantes (80dB, 2000Hz) por tener una frecuencia distinta al esperado. Los estímulos standard y desviantes fueron presentados de forma pseudo-aleatoria. Se instruyó a los participantes para que dirigiesen su atención a los tonos que iban a escuchar, informándoseles de que todos los tonos de la serie eran idénticos.

7.4. REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS

Para el registro de la actividad eléctrica cerebral y su posterior análisis se utilizaron los mismos procedimientos descritos en el Estudio 1 (véase apartado 4.4).

Al igual que para P50 y P3, el promediado y la obtención de la MMN se llevó a cabo con el programa Vision Analyzer (Brain Vision). En primer lugar, el EEG se segmentó en épocas de -250 hasta 1000 ms de duración en relación al estímulo. Posteriormente, se corrigieron los artefactos oculares y las tendencias lineales. Se corrigió la línea de base, se rechazaron de forma automática los segmentos que superasen los $\pm 75 \mu V$, y se procedió a un rechazo manual de segmentos contaminados. Para calcular la MMN, se restó el trazado obtenido ante los estímulos estándares del trazado de desviantes.

Para el marcado de la MMN se consideró la máxima negatividad dentro de la latencia de 100 hasta 250 ms en Fz.

7.5. ANÁLISIS DE DATOS

Para la comprobación de la hipótesis 1 se realizó un ANOVA de medidas repetidas con los factores intrasujetos Orden (primer vs. segundo estímulo del par) y Cambio (pares idénticos, pares con intensidad creciente, pares con intensidad decreciente) para la amplitud de P50 en la serie INT2. Se calcularon pruebas t para las diferencias de media (en μV) cuando algún factor o interacción eran significativos.

Para la comprobación de la hipótesis 2, se realizó un análisis similar al anterior, utilizando en este caso como variable dependiente la amplitud de P50 en la serie FRE2.

En relación a la hipótesis 3, se repitieron los análisis anteriores con la amplitud de P300.

Para la hipótesis 4, se calcularon coeficientes de correlación entre MMN y los índices Q obtenidos para los pares S1S3 y S1S4.

Para calcular el ACP, se siguió el procedimiento descrito para el estudio 1 en el Apéndice E. Se realizaron análisis de varianza con los factores intra-sujetos Orden y Cambio tomando como variables dependientes los valores de potencia (amplitud) de cada uno de los factores encontrados.

En relación a la hipótesis 6, se calcularon las correlaciones entre los índices Qr, Qd, Qx obtenidos a partir de los valores de los factores.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 13.0 y 14.0 para Windows.

8. RESULTADOS – ESTUDIO 2

8.1. MODULACIÓN SENSORIAL DE LOS COMPONENTES P50 Y P3 ANTE LA REPETICIÓN Y EL CAMBIO DE INTENSIDAD DE LOS ESTÍMULOS (CONDICIÓN INT2)

En la Tabla 44 se presentan los datos de amplitud y latencia para los componentes P50 y P3 en la condición de pares de estímulos con igual o diferente intensidad (INT2).

Tabla 44 – Latencia (ms) y amplitud (μ V) media de los componentes P50 y P3 en la condición que incluía cambios en intensidad (INT2), con 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: intensidad creciente (S1: 80dB y S3: 90dB); S1S4: intensidad decreciente (S1: 90dB y S4: 80dB). Las desviaciones típicas están entre paréntesis.

INT2	P50		P3	
	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud
S1	51.33 (11.71)	2.73 (1.12)	323.04 (48.13)	2.47 (3.11)
S2	48.08 (10.94)	1.75 (0.78)	336.00 (43.02)	4.43 (3.07)
S1	56.41 (11.43)	2.39 (0.94)	318.64 (45.43)	0.93 (3.38)
S3	47.50 (12.88)	2.18 (0.73)	345.20 (43.61)	7.86 (5.10)
S1	58.83 (7.48)	3.70 (1.12)	338.88 (44.82)	2.45 (4.65)
S4	47.58 (12.69)	1.85 (0.86)	354.72 (36.38)	4.43 (3.05)

Como puede observarse, la latencia de P50 osciló entre los 47.50 y los 58.83 ms, siendo menor en respuesta a los segundos estímulos aunque la diferencia de latencia sólo fue significativa para los pares S1S3 ($t= 2.71$; $p<.05$) y S1S4 ($t= 3.81$; $p<.001$). La amplitud de P50 para el primer estímulo del par tuvo un valor medio de

2.94 μV , valor que fue inferior (media de 1.93 μV) para el segundo estímulo en todos los tipos de pares, sobre todo cuando los pares eran idénticos o de intensidad decreciente.

Los trazados de PEs correspondientes a P50 (filtrado 10-50 Hz) para los pares S1S2, S1S3 y S1S4 en la condición INT2 se muestran en la Figura 44. Para pares idénticos, se observa una reducción de la amplitud del componente en respuesta al S2. En pares de intensidad creciente (S1S3), el pico mayor dentro de la ventana no reduce su amplitud ante el segundo estímulo (Figura 44B). En la Figura 44C, con pares de intensidad decreciente (S1S4), la diferencia entre ambos estímulos del par aumenta, pero este hecho radica en que en este caso la amplitud de P50 al primer estímulo es mayor que la del S1 de los otros pares.

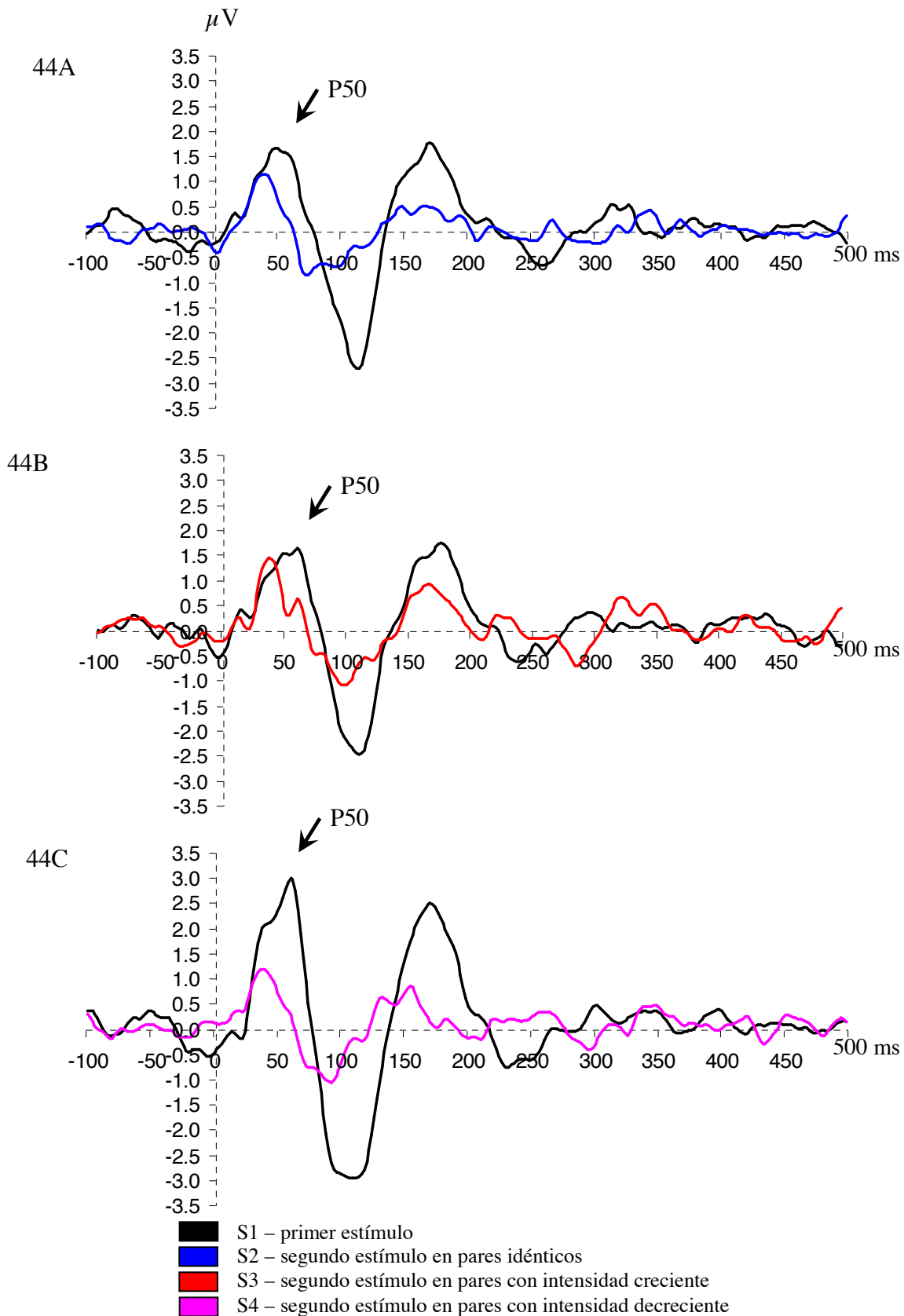


Figura 44 – P50 (filtrado 10-50 Hz) en pares de estímulos idénticos y distintos en intensidad. (Figura 44A: pares idénticos; Figura 44B: condición de pares de intensidad creciente S3>S1; Figura 44C: condición de intensidad decreciente S4<S1).

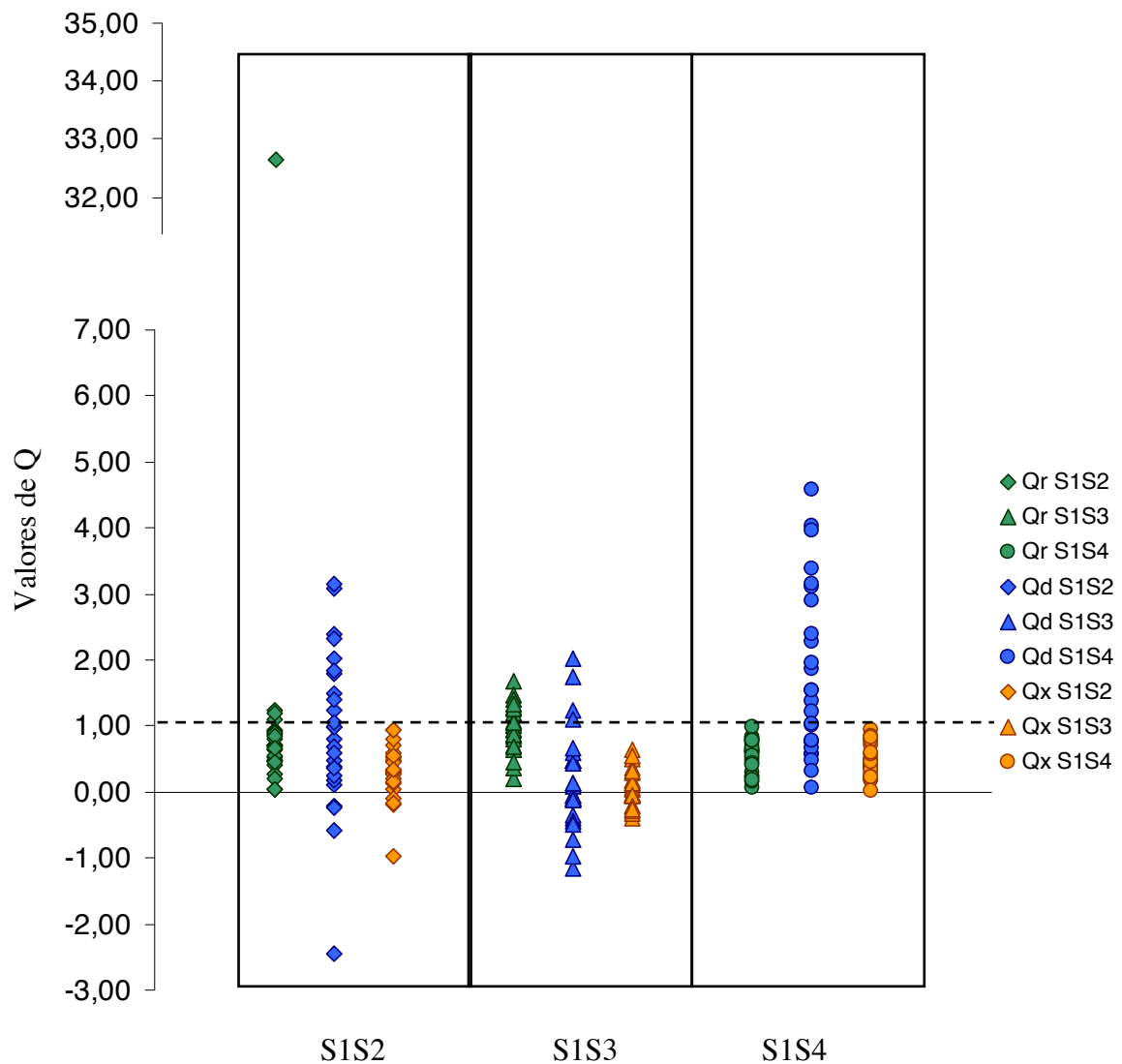
El análisis de varianza con los factores intra-sujetos Orden (1°S vs 2°S) x Cambio (S2, S3, S4), tomando la amplitud de P50 como variable dependiente, mostró efectos significativos del factor Orden ($F_{1,23} = 44.51$; $p < .001$), del Cambio ($F_{2,46} = 7.54$; $p < .01$) así como de la interacción Orden x Cambio ($F_{2,46} = 14.20$; $p < .001$). En pares idénticos (S1S2) y con diferencia en intensidad decreciente (S1S4) hay reducciones significativas de la amplitud de P50 al 2° estímulo del par. Esta diferencia no es significativa para el par S1S3 (intensidad creciente).

Los índices Q calculados en INT2 indican mecanismos de *gating out* para todos los tipos de pares, excepto el Qr calculado para pares idénticos. Como es posible observar en la Tabla 45, hay consistencia intra-individual en el mecanismo indicado por los 3. El gráfico de la varianza de los índices Q (Figura 45) evidencia que, una vez más, observamos la enorme influencia de valores individuales, calculados con Qr, en el promedio del grupo. En la Figura 45 es posible observar que también existe una variabilidad de los mecanismos moduladores de los individuos para pares con intensidades crecientes, mientras que hubo gran homogeneidad para los pares con intensidades decrecientes.

Tabla 45 – Amplitudes y valores individuales de los índices Q calculados para P50 en la condición INT2 para pares idénticos (S1S2).

Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S2	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	3.52	2.53	0.72	0.99	0.28	GO	GO	GO
2#	0.08	2.51	32.64	-2.44	-0.97	GI	GI	GI
3	2.63	1.83	0.70	0.80	0.30	GO	GO	GO
4	2.51	2.39	0.95	0.12	0.05	GO	GO	GO
5	3.45	1.66	0.48	1.79	0.52	GO	GO	GO
6	3.52	2.53	0.72	0.99	0.28	GO	GO	GO
7	2.60	1.38	0.53	1.23	0.47	GO	GO	GO
8#	2.14	2.36	1.10	-0.22	-0.09	GI	GI	GI
9	5.99	2.90	0.48	3.09	0.52	GO	GO	GO
12	2.76	2.38	0.86	0.38	0.14	GO	GO	GO
13	4.04	1.65	0.41	2.39	0.59	GO	GO	GO
14	4.35	1.20	0.28	3.15	0.72	GO	GO	GO
16	3.02	1.96	0.65	1.06	0.35	GO	GO	GO
17#	2.37	2.94	1.24	-0.57	-0.19	GI	GI	GI
18	2.16	1.47	0.68	0.69	0.32	GO	GO	GO
19	2.53	0.52	0.20	2.02	0.8	GO	GO	GO
20	3.31	1.82	0.55	1.49	0.45	GO	GO	GO
21	2.46	1.97	0.8	0.49	0.20	GO	GO	GO
22#	1.24	1.48	1.19	-0.23	-0.16	GI	GI	GI
23	1.93	0.09	0.05	1.84	0.95	GO	GO	GO
24	2.38	2.02	0.85	0.36	0.15	GO	GO	GO
25	2.44	0.12	0.05	2.32	0.95	GO	GO	GO
26	2.57	1.18	0.46	1.39	0.54	GO	GO	GO
27	1.75	1.16	0.66	0.60	0.34	GO	GO	GO
MEDIAS			1.97	0.99	0.31	GI	GO	GO

(#: Sujetos que evidencian una disminución en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo idéntico: S2).



La línea continua en cero diferencia los mecanismos de habituación y deshabituación para Qd y Qx (Qd y Qx>0, *gating out*; Qd y Qx<0, *gating in*). La línea de puntos que está en 1 en el eje “y” diferencia los mecanismos de habituación y deshabituación para Qr (Qr>1, *gating in*; Qr<1 *gating out*).

Figura 45 – Gráfico de la varianza de los índices Q (Qr: verde; Qd: azul; Qx: naranja) de P50 en la condición INT2 para cada sujeto y par de estímulos. (S1S2: pares idénticos; S1S3: pares con intensidades crecientes; S1S4: pares con intensidades decrecientes).

En la Tabla 44 también se presentan los valores de latencia y amplitud de P3. Se observa un aumento en la latencia del componente en respuesta al segundo estímulo, aunque esa diferencia solo fue significativa para el par S1S3 ($t = -2.62$; $p < .05$). Igualmente, se observa un aumento de la amplitud de P3 en respuesta a los segundos estímulos, independiente de que los pares fueran idénticos o diferentes en intensidad (Tabla 44). Ese aumento en las amplitudes de P3 a todos los segundos estímulos se evidencia por los índices Q que indican mecanismos de *gating in* para todos los tipos de pares (Tabla 46). En esa tabla, fue verificado el por qué el Qr para pares con intensidades crecientes es tan elevado. Una vez más, se encontró una influencia de las modulaciones individuales en la media del grupo que cuando las razones son hechas con valores próximos a cero se disparan los valores (i.e. sujeto 20 – Tabla 67, Apéndice S), que el Qr es sensible a amplitudes negativas de S1 cuando el PE es positivo y que existe una variabilidad de los mecanismos individuales aunque para pares con intensidades crecientes solo un individuo presentó un mecanismo de *gating out* (Tabla 67, Apéndice S).

Tabla 46 – Razones (Qr), diferencias (Qd) y diferencias relativas (Qx) obtenidas a partir de la amplitud de P3 para la condición INT2 (cambios en intensidad), con 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: intensidad creciente (S1: 80dB y S3: 90dB); S1S4: intensidad decreciente (S1: 90dB y S4: 80dB). Las desviaciones típicas están entre paréntesis.

P300	CONDICIÓN INT2		
	S1S2	S1S3	S1S4
Qr	7.99 (30.67)	76.86 (401.08)	1.66 (5.64)
Qd	-2.06 (4.60)	-6.66 (6.26)	-1.85 (6.90)
Qx	-0.38 (0.71)	-0.87 (0.50)	-0.41 (0.81)

En la Figura 46 se muestran los trazados correspondientes a los componentes más tardíos (filtrado 0.1-30 Hz). Como puede observarse, en general los componentes N1 y P2 disminuyen su amplitud en respuesta al segundo estímulo independiente de su característica (ser idéntico o diferente en intensidad), aunque esa reducción es mucho más acentuada cuando el segundo estímulo tiene menor

intensidad que el S1 (Figura 46C). Como ya lo indican los datos de la Tabla 44, los trazados de P3 muestran que en la condición de intensidad creciente (Figura 46B), la amplitud de P3 aumenta al segundo estímulo, en comparación con la del S1 y con la de las otras dos condiciones.

Con respecto a la amplitud de P3, el ANOVA mostró un efecto significativo del Orden ($F_{1,24} = 20.63$; $p < .001$) y de la interacción Orden x Cambio ($F_{2,48} = 6.97$; $p < .01$). La amplitud media de P3 a los primeros estímulos fue de $1.95 \mu V$ y a los segundos de $5.58 \mu V$ ($p < .001$). Este aumento de la amplitud de P3 en los segundos estímulos sólo fue estadísticamente significativo para las condiciones 1 (pares idénticos) y 2 (pares de intensidad creciente). No se encontró ninguna correlación significativa entre la amplitud de los componentes P50 y P3.

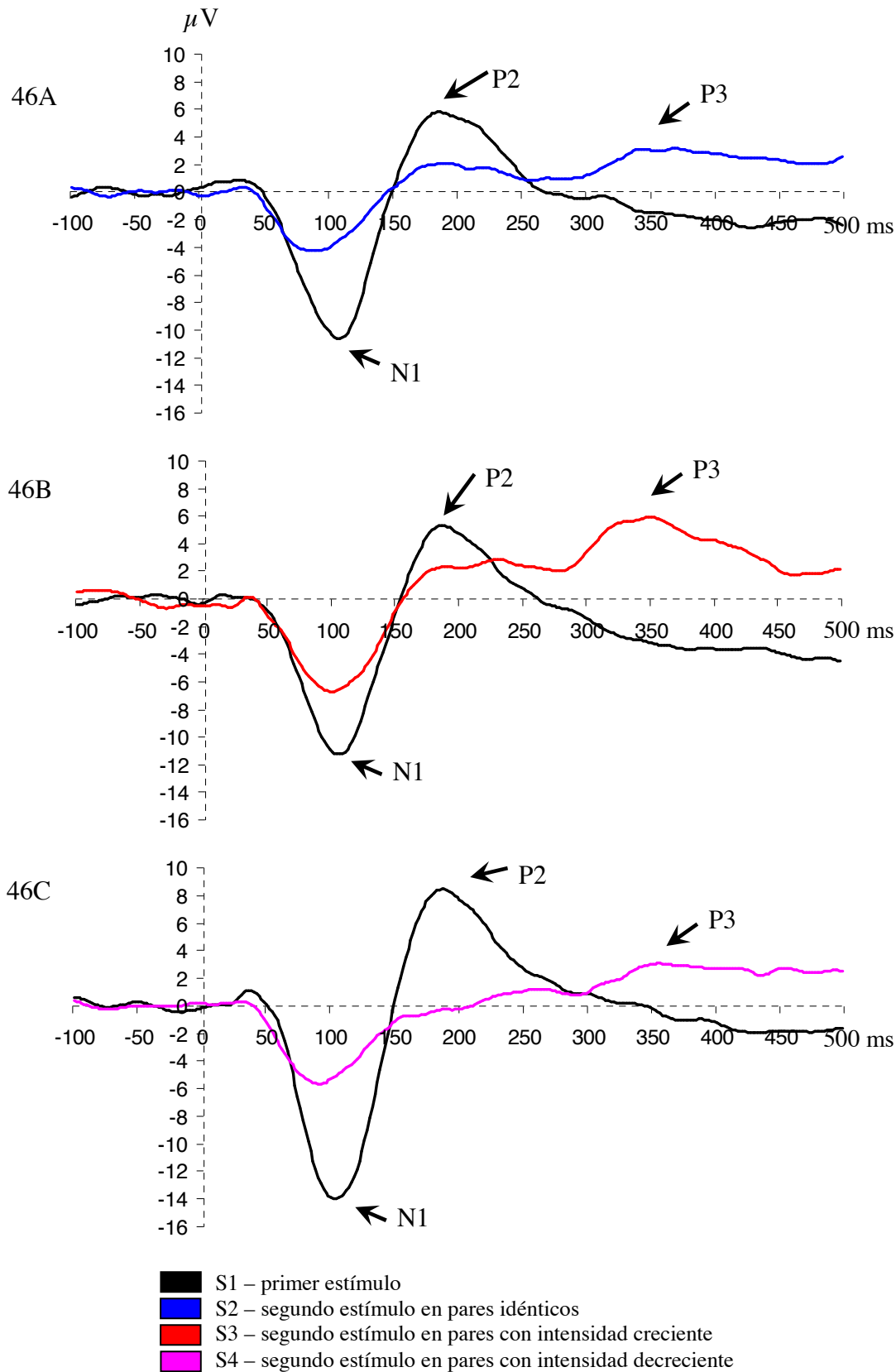


Figura 46 – N1, P2 y P3 (filtrado 0.1-30 Hz) en pares de estímulos idénticos y distintos en intensidad.

Figura 46A: pares idénticos; Figura 46B: condición de intensidad creciente $S3 > S1$; Figura 46C: condición de intensidad decreciente $S4 < S1$.

8.2. MODULACIÓN SENSORIAL DE LOS COMPONENTES P50 Y P3 ANTE LA REPETICIÓN Y EL CAMBIO DE FRECUENCIA DE LOS ESTÍMULOS (CONDICIÓN FRE2)

En la Tabla 47 se pueden observar los valores de amplitud y de latencia de los componentes P50 y P3 en la condición FRE2. La latencia de P50 osciló entre 48.07 ms y 58.38 ms y su amplitud entre 1.86 y 2.82 μV . Como en la condición INT2, en la condición FRE2 la latencia de P50 fue más corta en respuesta a los segundos estímulos. Las pruebas t revelaron que solo los pares S1S2 ($t= 3.83$; $p<.001$) y S1S6 ($t= 3.29$; $p<.005$) difirieron significativamente. Los trazados de P50 se muestran en la Figura 47. Se observa una reducción en la amplitud de P50 en respuesta a los segundos estímulos, en comparación con los primeros, en los 3 pares.

Tabla 47 – Latencia (ms) y amplitud (μV) media de los componentes P50 y P3 en la condición FRE2 (cambios en frecuencia), con 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S5: frecuencia creciente (S1: 1000Hz y S5: 2000Hz); S1S6: frecuencia decreciente (S1: 2000Hz y S6: 1000Hz). Las desviaciones típicas están entre paréntesis.

FRE2	P50		P3	
	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud
S1	58.38 (11.32)	2.65 (0.88)	314.32 (42.53)	1.93 (3.84)
S2	48.07 (10.91)	1.86 (0.87)	336.23 (36.66)	5.11 (3.39)
S1	53.00 (12.26)	2.82 (2.38)	318.00 (42.58)	1.83 (4.08)
S5	50.92 (12.46)	2.14 (1.38)	315.53 (41.99)	5.66 (3.60)
S1	56.69 (14.38)	2.57 (0.88)	327.53 (37.02)	3.44 (3.92)
S6	50.53 (11.07)	2.16 (1.22)	327.38 (39.39)	3.57 (2.15)

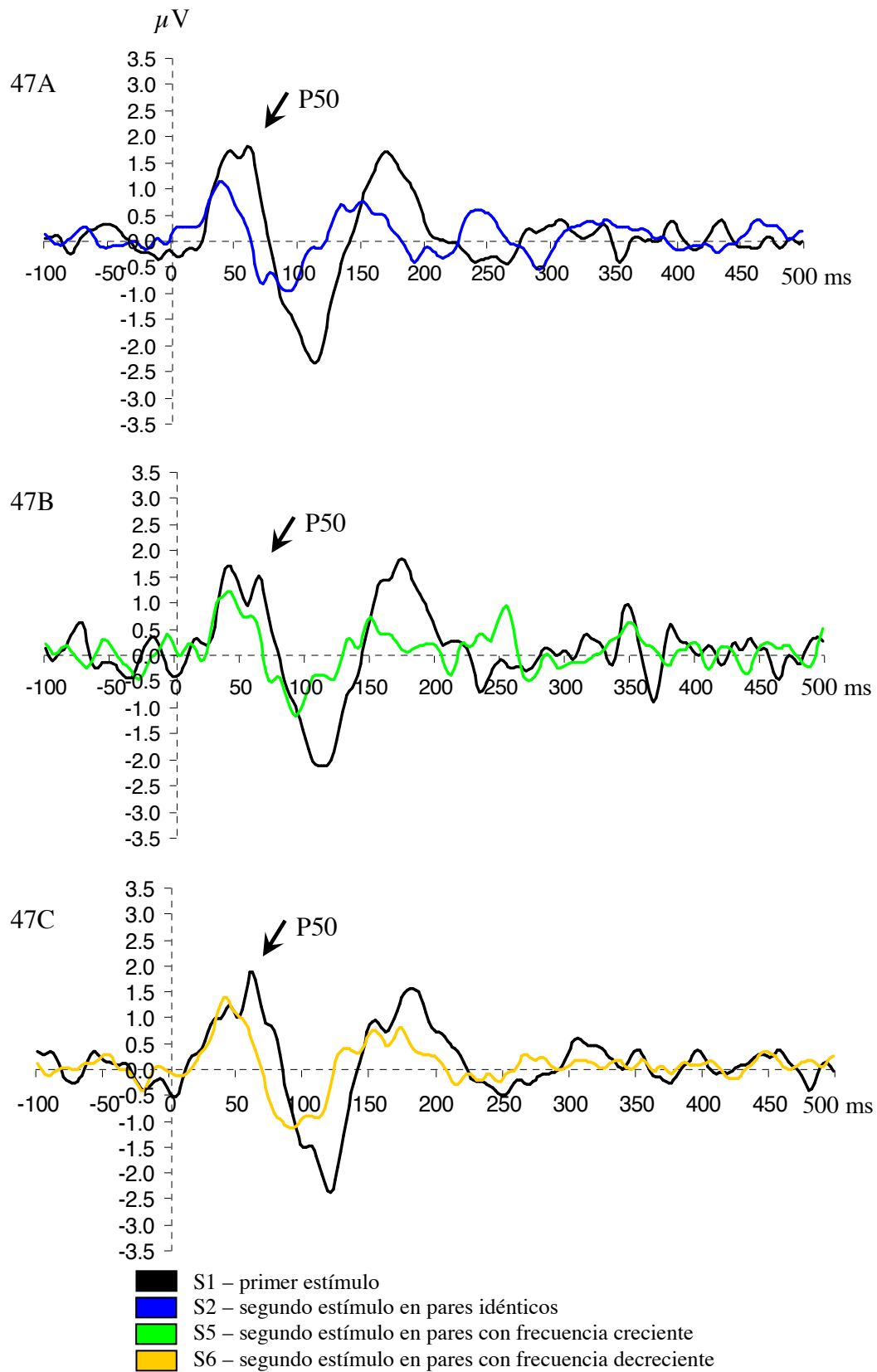


Figura 47 – P50 (filtrado 10-50 Hz) en pares de estímulos idénticos y distintos en frecuencia. Figura 47A: pares idénticos; Figura 47B: condición de pares de frecuencia creciente $S5 > S1$; Figura 47C: condición de frecuencia decreciente $S6 < S1$.

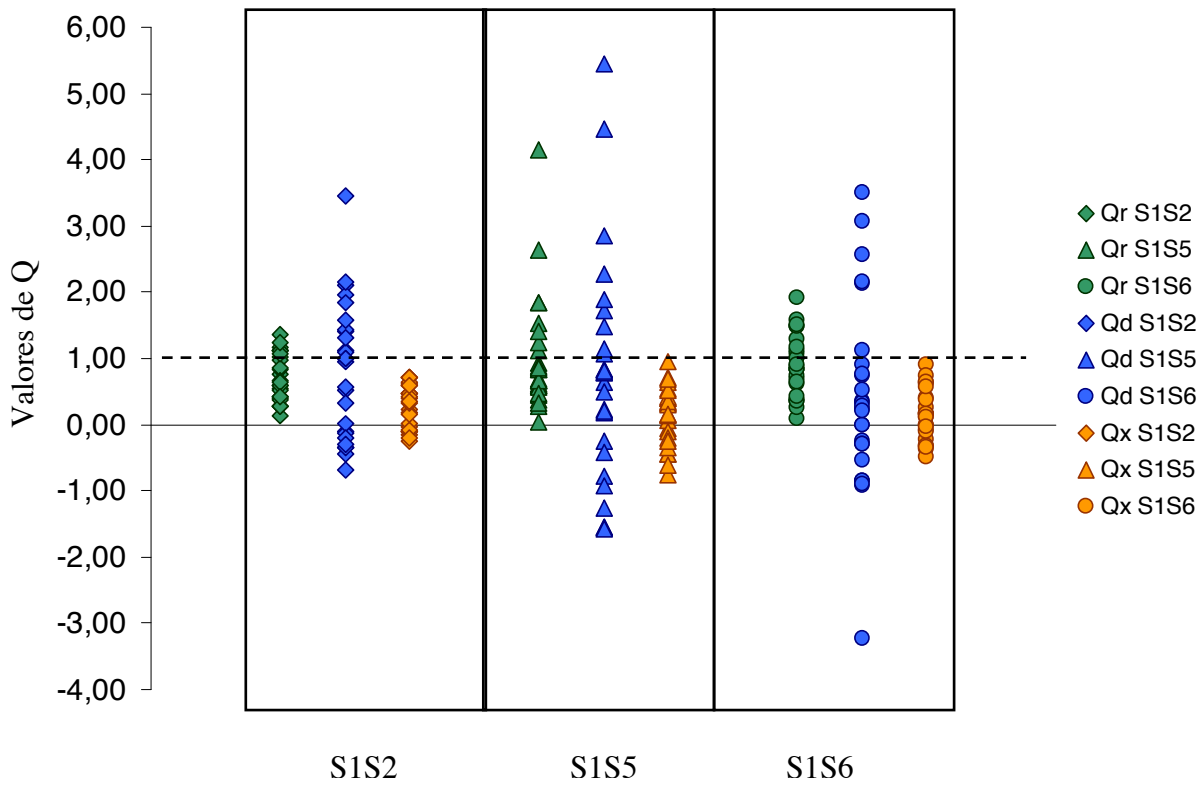
El ANOVA de medidas repetidas reveló únicamente un efecto del Orden del estímulo ($F_{1,25} = 13.43$; $p < .001$). La amplitud al 1°S (media 2.69 μV) fue mayor que la amplitud media al 2°S (2.06 μV) y este efecto no se vió modulado por el tipo de par empleado.

Como en INT2, en la condición FRE2 los índices calculados para P50 indicaron mecanismos de habituación, con excepción de Qr para pares con frecuencias crecientes (S1S5). Una vez más hay una influencia de mecanismos modulatorios individuales en el promedio del grupo (Tabla 48) y los gráficos de la varianza de los índices Q (Figura 48) muestran una gran diversidad en los mecanismos individuales. O sea, para todos los tipos de pares en esa condición hay individuos con mecanismos de habituación y de deshabituación.

Tabla 48 – Amplitudes y valores individuales de los índices Q calculados para P50 en la condición FRE2 para pares con frecuencias crecientes (S1S5).

Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S5	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1#	1.88	3.43	1.83	-1.56	-0.45	GI	GI	GI
2	2.37	1.59	0.67	0.78	0.33	GO	GO	GO
3	4.15	1.88	0.45	2.27	0.55	GO	GO	GO
4#	2.73	2.87	1.05	-0.14	-0.05	GI	GI	GI
5	2.48	1.65	0.67	0.82	0.33	GO	GO	GO
6#	1.88	3.43	1.83	-1.56	-0.45	GI	GI	GI
7	3.19	2.69	0.84	0.50	0.16	GO	GO	GO
8	2.05	1.22	0.59	0.83	0.41	GO	GO	GO
9	6.19	1.72	0.28	4.47	0.72	GO	GO	GO
10	2.39	2.22	0.93	0.18	0.07	GO	GO	GO
12	13.14	7.70	0.59	5.44	0.41	GO	GO	GO
13	2.74	1.00	0.37	1.73	0.63	GO	GO	GO
14	2.54	1.76	0.69	0.78	0.31	GO	GO	GO
15#	0.40	1.66	4.16	-1.26	-0.76	GI	GI	GI
16	2.50	1.43	0.57	1.07	0.43	GO	GO	GO
17	2.37	1.57	0.66	0.80	0.34	GO	GO	GO
18	2.13	0.99	0.47	1.14	0.53	GO	GO	GO
19#	0.95	2.52	2.64	-1.57	-0.62	GI	GI	GI
20	1.97	0.07	0.04	1.90	0.96	GO	GO	GO
21#	2.42	2.68	1.11	-0.26	-0.10	GI	GI	GI
22#	1.74	2.15	1.23	-0.41	-0.19	GI	GI	GI
23#	1.43	2.20	1.54	-0.77	-0.35	GI	GI	GI
24#	2.45	3.23	1.32	-0.78	-0.24	GI	GI	GI
25	1.91	1.67	0.87	0.24	0.13	GO	GO	GO
26	4.21	1.35	0.32	2.86	0.68	GO	GO	GO
27	1.38	1.17	0.85	0.21	0.15	GO	GO	GO
MEDIAS			1.02	0.68	0.15	GI	GO	GO

(#: Sujetos que evidencian una disminución en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo en pares con frecuencia creciente: S5).



La línea continua en cero diferencia los mecanismos de habituación y deshabituación para Qd y Qx (Qd y Qx>0, *gating out*; Qd y Qx<0, *gating in*). La línea de puntos que está en 1 en el eje “y” diferencia los mecanismos de habituación y deshabituación para Qr (Qr>1, *gating in*; Qr<1 *gating out*).

Figura 48 – Gráfico de la varianza de los índices Q (Qr: verde; Qd: azul; Qx: naranja) de P50 en la condición FRE2 para cada sujeto y par de estímulos. (S1S2: pares idénticos; S1S5: pares con frecuencias crecientes; S1S6: pares con frecuencias decrecientes).

En la Figura 49 están los trazados de los componentes N1, P2 y P3 para pares idénticos (Figura 49A), pares con frecuencia creciente (S5>S1; Figura 49B) y pares con frecuencia decreciente (S6<S1; Figura 49C). Los trazados de N1 para los tres tipos de pares son parecidos. El componente presenta una mayor amplitud en respuesta al primer estímulo y una reducción a ella para los segundos estímulos independiente de su característica.

En estos trazados (Figura 49), el P2 presenta amplitudes entre 4 y 6 μ V para todos los S1 de la condición FRE2. En cuanto al segundo estímulo, en respuesta a S2 y S6, la amplitud es más pequeña que la de S1 y parece casi inexistente. Para los pares donde la frecuencia del 2º estímulo era mayor que la del 1º (Figura 49B), la amplitud de P2 parece ser más tardía pero más prominente que para S2 y S6.

Con relación a la amplitud de P3 en repuesta al S1, es posible observar que es más acentuada cuando los pares tienen frecuencias decrecientes mientras que para los otros pares es prácticamente inexistente. En respuesta a los 2ºs estímulos, se observa un efecto contrario al de S1, el P3 está presente en respuesta al S2 (Figura 49A) y al S5 (Figura 49B) mientras que en respuesta al S6 (Figura 49C) su pico no está evidente.

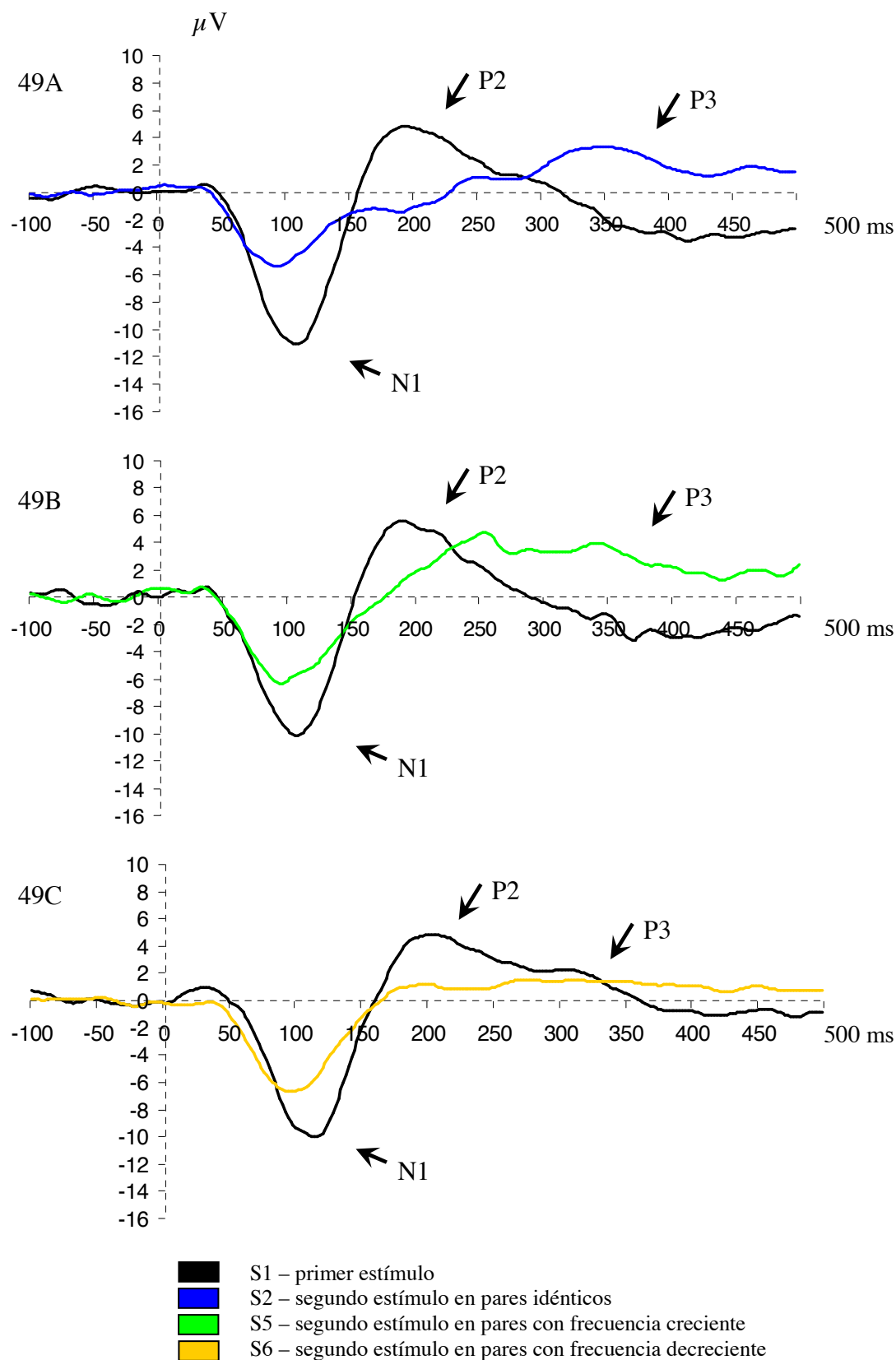


Figura 49 – N1, P2 y P3 (filtrado 0.10-30 Hz) en pares de estímulos idénticos y distintos en frecuencia.

Figura 49A: pares idénticos; Figura 49B condición de frecuencia creciente $S5 > S1$; Figura 49C: condición de frecuencia decreciente $S6 < S1$.

Los índices Qd y Qx calculados para el P3 indican mecanismos de habituación para pares de estímulos idénticos y con frecuencias crecientes (Tabla 49) mientras que el Qr indica un mecanismo opuesto fuertemente influenciado por amplitudes con valores negativos (ver Tabla 68 y Tabla 69 – Apéndice T). Los tres índices Q han indicado un mecanismo de deshabituación frente a pares con frecuencias descendientes. Para los tres tipos de pares de estímulos se ha constatado una heterogeneidad de los mecanismos modulatorios individuales (ver Tabla 68, Tabla 69 y Tabla 70 – Apéndice T).

Tabla 49 – Razones (Qr), diferencias (Qd) y diferencias relativas (Qx) obtenidas a partir de la amplitud de P3 para la condición FRE2 (cambios en frecuencia), con 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S5: frecuencia creciente (S1: 1000Hz y S5: 2000Hz); S1S6: frecuencia decreciente (S1: 2000Hz y S6: 1000Hz). Las desviaciones típicas están entre paréntesis.

P300	CONDICIÓN FRE2		
	S1S2	S1S5	S1S6
Qr	-0.66 (5.07)	-2.66 (11.31)	7.29 (22.73)
Qd	-3.18 (5.19)	-3.83 (5.30)	-0.13 (4.76)
Qx	-0.59 (0.75)	-0.64 (0.87)	-0.21 (0.89)

Para P3, el ANOVA reveló efectos significativos del Orden ($F_{1,25} = 11.45$; $p < .01$) y de la interacción Orden x Cambio ($F_{2,50} = 5.20$; $p < .01$). La amplitud media de P3 a los 1^{os} estímulos (2.40 μ V) fue menor que la amplitud a los 2^{os} estímulos (4.79 μ V). No obstante, las comparaciones por pares pusieron en evidencia que en la condición S1S6 la diferencia entre 1^o y 2^o estímulo no fue estadísticamente significativa.

En la condición FRE2, se observó un aumento en la amplitud de P3 para el 2^o estímulo, pero solo los pares S1S2 y S1S5 tuvieron una amplitud significativamente diferente entre la respuesta al primer y al segundo estímulo (S1 y S2: $t = -3.13$; $p < .01$; S1 y S5: $t = -3.68$; $p < .01$). La latencia del componente fue prácticamente la misma en respuesta al S1 y al S5 (respectivamente 318 ms y 315 ms) y en respuesta al S1 y al

S6 (327 ms para los dos estímulos). Aunque para los pares idénticos la latencia de P3 fue un poco más tardía en respuesta al S2 (333 ms) en comparación con el S1 (314 ms), las pruebas t revelaron que no hay diferencia significativa entre ellas (S1 y S2: $t = -2.05$; $p = 0.052$). No se encontró ninguna correlación entre las amplitudes de P50 y P3. Con relación a la latencia, solo se encontró una correlación moderada entre P50 y P3 para los segundos estímulos de intensidad decreciente (S6: $r = .54$; $p = 0.005$).

8.3. MODULACIÓN SENSORIAL DE P50 Y MMN

Se calcularon los índices Q para las amplitudes de P50, en las condiciones INT2 y FRE2 (ver Tabla 50). Como se ha observado para las amplitudes directas de P50 en la condición INT2 (ver Tabla 44), los índices Qd y Qx señalan mecanismos de habituación para todos los tipos de pares. El Qr indica un mecanismo de habituación para pares con diferentes intensidades (crecientes o decrecientes) mientras que, contrariamente a los otros índices, indica un mecanismo de deshabituación para pares idénticos. Los análisis individuales revelaron que la variabilidad de los mecanismos modulatorios individuales y el aumento de Qr con razones próximas a cero (ver sujeto 2, Tabla 45) determinan estos datos paradójicos.

En la condición de cambios de frecuencia (FRE2), los índices Qd y Qx indicaron mecanismos de habituación, lo que corresponde a lo observado en la Tabla 47. El Qr indicó un mecanismo de habituación para pares idénticos (S1S2) y con frecuencias decrecientes (S1S6) mientras que para los pares con frecuencias crecientes (S1S5), ese índice indicó un mecanismo de deshabituación ($Q_r = 1$). De nuevo, el análisis individualizado (Tabla 48) muestra que los índices indican el mismo mecanismo para cada sujeto pero que existe una variabilidad dentro del grupo.

Tabla 50 – Razones (Qr), diferencias (Qd) y diferencias relativas (Qx) obtenidas a partir de la amplitud de P50 para las condiciones INT2 y FRE2. Las desviaciones típicas están entre paréntesis.

	INT2			FRE2		
	S1S2	S1S3	S1S4	S1S2	S1S5	S1S6
Qr	1.88 (6.27)	0.96 (0.34)	0.55 (0.24)	0.72 (0.35)	1.00 (0.84)	0.90 (0.45)
Qd	0.92 (1.20)	0.17 (0.75)	1.78 (1.28)	0.81 (1.02)	0.73 (1.68)	0.40 (1.42)
Qx	0.31 (0.41)	0.06 (0.28)	0.46 (0.24)	0.26 (0.32)	0.15 (0.44)	0.14 (0.38)

Las correlaciones r de Pearson entre la amplitud del potencial de disparidad (MMN) en Fz y los índices Q obtenido en condiciones de cambio de intensidad o frecuencia no fueron significativas en ninguno de los casos (ver Tabla 51). Esos resultados evidencian que la modulación sensorial de P50 frente a cambios de frecuencia y de intensidad, crecientes o decrecientes, no se relaciona con la MMN.

Tabla 51 – Coeficientes de correlación de Pearson entre la amplitud de MMN en Fz y los coeficientes Q obtenidos para pares de estímulos diferentes en intensidad y frecuencia

	INT2		FRE2	
	S1S3	S1S4	S1S5	S1S6
Qr	.02 n.s.	.34 n.s.	.31 n.s.	0.23 n.s.
Qd	-.08 n.s.	-.29 n.s.	-.18 n.s.	-.29 n.s.
Qx	-.18 n.s.	-.31 n.s.	-.39 n.s.	-.23 n.s.

8.4. ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES EN EL ESTUDIO DE LA MODULACIÓN SENSORIAL DEL P50

El ACP realizado con una muestra diferente confirmó la presencia de dos factores dentro de la latencia de P50. El valor de la latencia de cada uno de ellos (ver Tabla 52) es el que explica la mayor cantidad de varianza de los datos en el espacio original (Apéndice U).

En la Tabla 52 están los valores de amplitud y de latencia calculados para P50A y P50B en las condiciones de cambios de intensidad (INT2) y de frecuencia (FRE2). En INT2 es posible observar que el P50A replica los resultados obtenidos en el estudio 1, mostrando reducciones de amplitud en respuesta a los segundos estímulos tanto para pares idénticos (S1S2) como para pares con intensidades crecientes (S1S3). En esa condición (INT2) el segundo estímulo también tuvo menor amplitud en comparación con el primero cuando los pares tenían intensidades decrecientes (S1S4). Con respecto a P50B, sólo los pares idénticos presentan la misma tendencia observada en el estudio 1, disminuyendo la amplitud en respuesta al S2. Los pares con intensidades crecientes (S1S3), a diferencia del estudio 1, presentaron una menor amplitud para el segundo estímulo en comparación con el primero. Esa tendencia también fue observada para los pares con intensidades decrecientes.

En la condición FRE2, los pares idénticos y con frecuencias ascendentes replicaron los resultados del estudio 1, mostrándose mecanismos inhibitorios tanto para P50A como P50B. Al contrario de lo esperado, el P50A aumentó su amplitud al segundo estímulo de frecuencia descendente.

Tabla 52 – Latencia (ms) y puntuaciones de factor de P50A (factor más temprano) y P50B (factor más tardío) en las condiciones INT2 y FRE2 calculadas utilizando ACP, con 3 pares de estímulos en cada condición (INT2: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: estímulos con intensidades ascendentes; S1S4: estímulos con intensidades descendentes. FRE2: S1S2: estímulos idénticos; S1S5: estímulos con frecuencias ascendentes; S1S6: estímulos con frecuencias descendentes. Las desviaciones típicas están entre paréntesis).

CONDICIÓN	INT2		FRE2	
ERP	P50A (50 ms)	P50B (66 ms)	P50A (42 ms)	P50B (56 ms)
S1	0.71 (1.05)	0.53 (1.14)	0.45 (0.84)	0.88 (0.79)
S2	-0.01 (0.85)	-0.49 (0.97)	0.17 (0.96)	-0.11 (0.86)
S1	0.57 (0.68)	0.70 (0.83)	0.48 (1.34)	0.42 (1.50)
S3/S5	-0.10 (1.03)	-0.12 (0.96)	0.19 (1.16)	0.11 (0.73)
S1	1.26 (1.13)	1.65 (0.86)	-0.03 (0.90)	0.56 (1.04)
S4/S6	0.03 (0.79)	-0.37 (0.74)	0.33 (0.93)	0.23 (0.84)

Se realizaron los mismos ANOVAs que se han presentado anteriormente para las amplitudes directas en las condiciones INT2 y FRE2 con las puntuaciones para los factores P50A y P50B, obteniéndose los datos que se presentan a continuación.

Para P50A en INT2, fue significativo el factor Orden ($F_{1,25} = 48.88$; $p < .001$) y el factor Cambio ($F_{2,50} = 3.99$; $p < .05$). Los 3 tipos de pares presentaron reducciones significativas en la amplitud del 2º estímulo independiente de que fuesen idénticos o con intensidades diferentes. También fueron constatadas diferencias significativas entre la amplitud del 1º estímulo de pares con intensidad decreciente (1.26) y las otras dos condiciones (0.71 para pares idénticos y 0.57 para pares con intensidades crecientes). Para P50A en FRE2, no se encontró ningún efecto significativo.

Para P50B en INT2, se encontraron efectos significativos para Orden ($F_{1,25} = 132.70$; $p < .001$), Cambio ($F_{2,50} = 8.55$; $p < .01$) y la interacción Orden x Cambio

($F_{2,50} = 10.76$; $p < .001$). Hubo mayores amplitudes de P50B al primer estímulo que al segundo, y esta diferencia fue significativa para las 3 condiciones. Al igual que en P50A, encontramos diferencias en los valores del primer estímulo entre la condición de intensidad descendente (1.65) y las otras dos (0.53 para pares idénticos y 0.70 para pares de intensidad ascendente). Para P50B en FRE2, sólo se encontró un efecto significativo del Orden ($F_{1,25} = 12.91$; $p < .01$). El valor para el primer estímulo (media: 0.62) fue significativamente superior al correspondiente al segundo estímulo (media: 0.07).

En la Tabla 53 están los resultados del análisis de correlaciones entre los distintos índices Q de P50A y de P50B, respectivamente, en la condición de INT2 y FRE2. Puesto que, como vimos anteriormente, el Qr no es representativo de la modulación sensorial de P50 cuando la amplitud del primer estímulo tiene señal negativa, en los análisis siguientes sólo se consideraron Qd y Qx. Los valores de los índices Q calculados para P50A y P50B en INT2 y en FRE2 y de las correlaciones entre Qd y Qx calculados con las amplitudes directas se encuentran en el Apéndice V (respectivamente en la Tabla 71 y en la Tabla 72). Como puede observarse en la Tabla 53, las correlaciones entre los índices Qd y Qx son significativas ($p < .01$) tanto para P50A como para P50B para todos los tipos de pares en las dos condiciones estudiadas. Así pues, aunque las correlaciones entre los índices Qd y Qx sean altas y significativas, ellas han sido tan elevadas como las que se encuentran con las puntuaciones directas de las amplitudes en la investigación 2 (véase Tabla 72, Apéndice V).

Tabla 53 – Correlación entre los índices Qd y Qx calculados para P50A y P50B en las condiciones INT2 y FRE2 para cada uno de los pares de estímulos utilizando ACP.

Qd-Qx	INT2			FRE2		
	S1S2	S1S3	S1S4	S1S1	S1S5	S1S6
P50A	.848***	.742***	.658***	.878***	.838***	.847***
P50B	.763***	.881***	.547**	.784***	.746***	.894***

(** significativo a $p < .01$; *** significativo a $p < .001$)

En el estudio 2, el uso del ACP ha puesto de manifiesto que la variabilidad de los datos en la latencia del P50 puede ser explicada por dos factores. Así como en el estudio 1, se ha observado una supresión en ambos factores cuando la información entrante consistía en pares idénticos o con frecuencias ascendentes. Por otro lado, al contrario de lo esperado, el P50A presentó un aumento de la amplitud en respuesta al segundo estímulo de menor frecuencia que el primero, lo que confirma parcialmente la hipótesis 5.

9. DISCUSIÓN

La modulación sensorial es la capacidad del sistema nervioso central para ajustar su sensibilidad a la información entrante, reduciendo su respuesta a una información repetida e irrelevante (mecanismo inhibitorio o de *gating out*), o aumentándola ante cambios estímulares (mecanismo de deshabitación o de *gating in*) (Freedman et al., 1987; Braff y Geyer, 1990; Freedman et al., 1991; Freedman et al., 1996). Estos dos mecanismos son igualmente importantes para el correcto funcionamiento cerebral, pues uno de ellos lo protege contra un exceso de información entrante redundante y el otro permite la detección de señales relevantes.

La excelente resolución temporal de la técnica de los potenciales evocados permite estudiar el fenómeno de la modulación sensorial en fases muy tempranas del procesamiento de la información. En concreto, el componente auditivo P50 ha recibido una gran atención en la literatura, fundamentalmente debido a sus potenciales aplicaciones clínicas. Este componente presenta una reducción de su amplitud en respuesta a la repetición estimular (habitualmente, pares de estímulos idénticos S1-S2), y dada su temprana latencia de aparición, entre los 35 y los 80 ms, se ha considerado que su modulación sensorial es de naturaleza pre-atencional (Freedman et al., 1987, 1996; Braff y Light, 2004). Los primeros estudios encontraron que había diferencias individuales en la supresión de la amplitud de P50 a los estímulos repetidos (índices Q) y que existía una disfunción en la modulación sensorial de este componente en determinadas patologías, como lo esquizofrenia (Adler et al., 1982; Freedman et al., 1983). Se postuló que la sintomatología de pacientes esquizofrénicos podía ser secundaria a un déficit en esa capacidad moduladora. Pronto se consideró que el P50 *sensory gating* podría ser un endofenotipo de la esquizofrenia, con gran utilidad para el estudio de las bases genéticas del trastorno. A partir de los años 90, el estudio de este fenómeno atrajo el interés de gran número de grupos de investigación, y el volumen de publicaciones creció muy significativamente, especialmente en la última década (ver Figura 50). Los estudios sobre los déficits en la modulación sensorial de P50 comenzaron a hacerse extensivos a otras patologías.

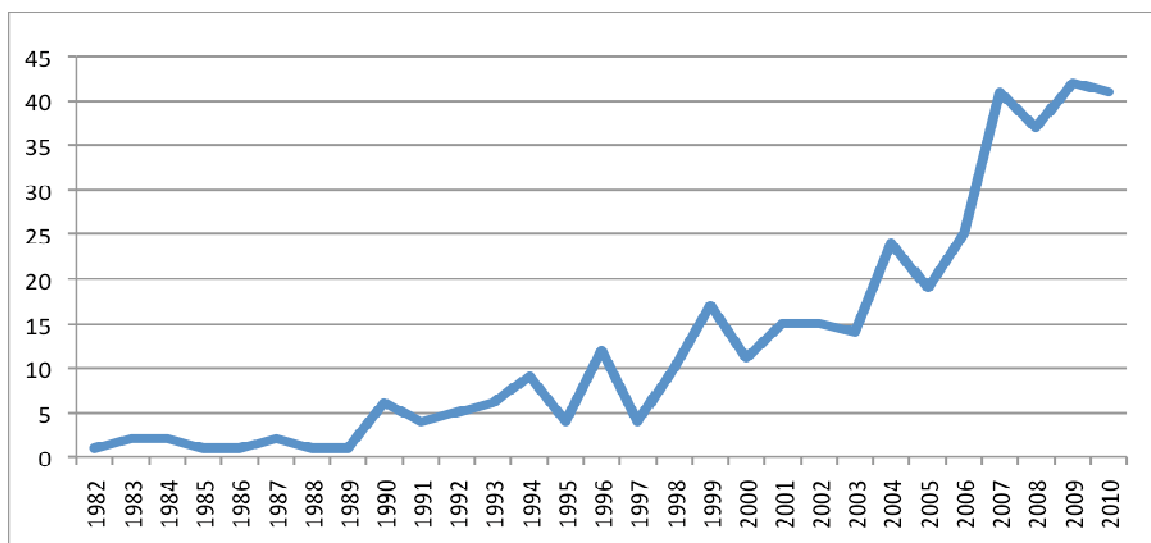


Figura 50 – Evolución de las publicaciones sobre modulación sensorial de P50 y esquizofrenia desde 1982 hasta 2010. Búsqueda realizada en Pubmed usando como palabras clave: “P50” and (“sensory gating” or “inhibition”) and “schizophrenia”. Limite: humanos.

A pesar de este creciente interés, tras la revisión de la literatura realizada para la presente tesis doctoral, constatamos que existen múltiples interrogantes sobre la naturaleza de este mecanismo modulador y su posible disfunción en la esquizofrenia. Una cuestión clave, a nuestro juicio, tiene que ver con la fiabilidad del fenómeno, dado que una característica fundamental de un endofenotipo debe ser su estabilidad en el tiempo. En este sentido, los estudios que analizan la consistencia y fiabilidad test-retest de los índices Q de modulación sensorial de P50 informan de una baja estabilidad temporal, con valores que se sitúan entre 0.15 y 0.66 para Qr y 0.26 y 0.54 para Qd (Boutros, Overall y Zouridakis, 1991; Lamberti et al., 1993; Smith, et al., 1994; Fuerst et al., 2007). También encontramos una gran variabilidad entre las investigaciones, de modo que tasas de supresión de P50 que en un estudio se consideran patológicas pueden aparecer como normales en otro. Existen, además, importantes discrepancias en la literatura sobre la naturaleza de los déficits en la esquizofrenia: se ha cuestionado si las diferencias con el grupo control radican en la amplitud de P50 al primer estímulo, al segundo o a ambos.

Ante estos interrogantes, parecía necesario realizar un estudio sobre fiabilidad en una muestra de personas sanas, que además proporcionase datos normativos

necesarios para la interpretación de posibles alteraciones del fenómeno de modulación sensorial de P50 en determinadas patologías. Un objetivo fundamental en nuestro trabajo ha sido indagar sobre las causas que explican la baja fiabilidad de este fenómeno, si ésta es debida al cálculo de los índices Q o al modo de identificar y marcar la amplitud de P50. En este estudio, analizamos el comportamiento de los índices Q_r ($S2/S1$) y Q_d ($S1-S2$), su fiabilidad test-retest, sus ventajas e inconvenientes, y propusimos un nuevo índice, Q_x , consistente en la diferencia relativa entre las amplitudes ($Q_x = \frac{A(S1) - A(S2)}{MAX(ABS(S1); ABS(S2))}$). Analizamos, también, si

la baja estabilidad de los índices Q en el tiempo es explicada por la baja fiabilidad de la amplitud en respuesta al primer o al segundo estímulo. Para reducir la participación subjetiva del investigador se investigó, además, en qué medida el análisis de componentes principales (ACP) en el rango de latencia de P50 permitía mejorar la consistencia a largo plazo de los índices Q.

La revisión de la literatura puso también de manifiesto una serie de interrogantes sobre la naturaleza de la modulación sensorial de P50, que también tratamos de clarificar con la presente investigación.

Por un lado, como se ha indicado más arriba, se ha asumido comúnmente que esta modulación es de naturaleza pre-atencional, y de ahí quizás su enorme potencialidad clínica. Al no estar bajo el control del sujeto, puede proporcionar una medida de la integridad de la red sensorial o de su disfunción, libre de efectos atencionales o motivacionales. No obstante, hay estudios que certifican que efectivamente la supresión de P50 a los estímulos repetidos no es sensible a la atención (Jerger et al., 1992; White y Yee, 1997, Kho et al., 2003; Rosburg et al., 2009) y otros que no encuentran reducciones de la amplitud de P50 cuando hay que responder al segundo estímulo del par (Guterman et al., 1992) o que observan cómo la inclusión de una tarea de atención dirigida diluye las diferencias entre esquizofrénicos y controles (Yee et al., 2010). En este trabajo de investigación nos propusimos clarificar esta cuestión, analizando en qué medida el P50 es sensible a la manipulación de la atención.

Aunque el procesamiento exitoso de inputs sensoriales requiere tanto la capacidad para inhibir respuestas a estímulos redundantes como, recíprocamente, para facilitar respuestas a estímulos relevantes menos frecuentes, la mayoría de las investigaciones se han centrado fundamentalmente en la respuesta de P50 a pares de estímulos idénticos. Dado el escaso número de trabajos que analizan la relación entre ambos procesos moduladores, otro objetivo del presente trabajo fue comprender qué características estímulares desencadenan mecanismos tipo *gating in*. En concreto, tratamos de analizar cómo responde P50 a los cambios en frecuencia o intensidad del segundo estímulo, y también si esta respuesta está relacionada con la de otros componentes de los PEs que también son sensibles a ese tipo de mecanismo (en concreto, la *Mismatch negativity* o MMN y P3).

Otro interrogante está relacionado con la falta de asociación entre el filtrado sensorial de P50 y de componentes más tardíos, todos ellos implicados en el procesamiento de una misma información. Aunque los componentes sean de distinta naturaleza (preatencional vs. atencional), cabría esperar que los déficits en una etapa del procesamiento repercutieran de alguna manera en otra etapa posterior del mismo. En este estudio nos planteamos analizar la modulación sensorial de P50 y de componentes más tardíos, como N1, P2 y P3.

A la luz de estas reflexiones, planteamos dos investigaciones consecutivas, en las que los participantes fueron personas sanas (estudiantes universitarios). El Estudio 1 se desarrolló en 2 fases (test-retest). Se modificó el paradigma estándar de registro de P50, incluyendo pares de estímulos auditivos con diferente frecuencia o intensidad además de los pares de estímulos idénticos, y se manipularon las instrucciones bajo las que se realizaban las tareas (atención pasiva o dirigida). Se analizó la respuesta, ante las distintas condiciones, de las puntuaciones directas de P50 (identificación visual), de los índices Q y de las puntuaciones de factor obtenidas mediante el ACP. Se analizó la consistencia entre los distintos índices Q (Qr, Qd y el propuesto Qx), y la fiabilidad test-retest de éstos así como de las puntuaciones directas de amplitud. También se analizó la modulación sensorial de N1, P2 y P3 y su relación con la de P50.

A raíz de algunos interrogantes que quedaban abiertos tras el primer estudio, se planteó el Estudio 2, con el objetivo fundamental de profundizar en el mecanismo de *gating in*. Para ello, se incluyeron otros pares de estímulos, en los que la diferencia en frecuencia o intensidad entre el 1ºS y el 2ºS podía ser creciente o decreciente, y además de P50, se analizó el potencial evocado P3, ligado a la captura atencional. También se incluyó una tarea oddball pasiva (con 20% de estímulos desviantes en frecuencia) para la obtención del potencial de disparidad (MMN) con el objeto de analizar la relación de éste con P50. Para ver en qué medida los datos obtenidos con el índice Qx y a partir del ACP son consistentes, en el estudio 2 se repitieron los análisis realizados con éstos.

A continuación se comentan los principales resultados obtenidos, en relación con las hipótesis planteadas.

En primer lugar, a pesar de que nuestros paradigmas de registro se desvían de los empleados habitualmente (normalmente, sólo pares idénticos), ambos estudios confirman la hipótesis de una reducción significativa de P50 ante el segundo estímulo de un par de tonos idénticos. Este resultado se obtiene tanto cuando se analizan las puntuaciones directas de amplitud, como cuando se consideran los índices Q o las puntuaciones de factor derivadas del ACP. Se trata, pues, de un resultado muy robusto que se añade a una larga lista de investigaciones (Freedman et al., 1987; Hetrick et al., 1996; Clementz, Geyer y Braff, 1998b; Light et al., 1999; Cadenhead et al., 2000; Arnfred et al., 2001b; Braff y Light, 2004; Hall et al., 2006) y que confirma que los mecanismos de *gating out* se ponen en marcha ante información repetida en fases muy tempranas del procesamiento de la información.

Con respecto a cuáles son las modificaciones en los parámetros estimulares que activan mecanismos tipo *gating in*, encontramos importantes diferencias en función de si esos cambios afectan a la frecuencia de los sonidos o a su intensidad.

En relación a la primera variable, los datos muestran que la variación en frecuencia de 1000 a 2000 Hz (en este orden o en el inverso) no es suficiente para provocar mecanismos de deshabitación en la modulación sensorial de P50. Tanto en

el estudio 1 como en el 2 hubo reducciones significativas de la amplitud del P50 al 2º estímulo diferente en frecuencia. Aunque los pares con diferentes frecuencias presentaron Qr^{30} más elevados e índices Qd y Qx más reducidos que los obtenidos para pares idénticos, los índices muestran mecanismos de habituación.

Estos resultados se desvían de lo informado por Boutros et al. (1999) y Boutros y Belger (1999). En el primer estudio, Boutros et al. (1999) usaron una serie de pares no idénticos (S1: 1500 Hz y S2: 1000 Hz) y encontraron, en personas sanas, mayores ratios S2/S1 en esta serie ($Qr = 1$) que cuando se empleaban pares de estímulos idénticos ($Qr = 0.5$). Boutros y Belger (1999) también hallaron aumentos de P50 al 2º estímulo cuando éste cambiaba en frecuencia, siendo ésta mayor (1500 Hz) o menor (500 Hz) que la del primero (1000 Hz). Es decir, ellos encontraron respuestas *gating in* con diferencias de frecuencia de 500 Hz, mientras que en nuestros estudios no las encontramos utilizando diferencias de 1000 Hz.

Una posible explicación puede venir dada por el hecho de que en esos trabajos la serie de pares no idénticos se presentaba separada, mientras que en los nuestros los pares diferentes se mezclaban aleatoriamente con los idénticos. Además, en nuestro estudio 1, la secuencia incluía tanto pares compuestos por tonos graves y agudos como pares de distinta intensidad, y, es muy probable, que en la comparación entre ambos tipos, el cambio de frecuencia perdiera su valor novedoso y significativo, necesario para observar un efecto de deshabituación. Quizás porque para nuestra especie y desde un punto de vista adaptativo, es más importante discriminar la intensidad que la frecuencia. Resulta también curioso que los mismos autores (Boutros et al., 1997), utilizando en este caso una muestra de ratones, encontraran reducciones en la amplitud de N40 (equivalente a P50 en humanos) al S2, independientemente de que se utilizasen pares idénticos o diferentes en frecuencia, particularmente cuando ésta era menor en el S2 (1000 Hz) que en el S1

³⁰ Con excepción del valor medio de Qr para pares con frecuencias crecientes (S1S5) en el estudio 2 donde, una vez más, se constata una influencia de mecanismos moduladores individuales en el promedio del grupo.

(1500 Hz). Cuando la frecuencia del S2 aumentaba (1500 Hz frente a 1000 Hz del S1) se observaban menores tasas de supresión de N40. Estos autores interpretan que el cambio a mayor frecuencia puede percibirse como una mayor intensidad, y coinciden con nuestra interpretación de que el efecto *gating in* no está ligado tanto al cambio de las propiedades físicas del estímulo sino al significado del cambio o a su valor adaptativo.

Con respecto a los cambios en intensidad, nuestros resultados no han sido totalmente consistentes, quizás por qué, como se explicará más adelante, hay importantes variaciones inter-individuales en respuesta a esta variable.

En el estudio 1 encontramos que el incremento en intensidad del segundo estímulo (100 dB frente a 80 dB del S1) sí activaba mecanismos de deshabitación o *gating in*. Estos resultados están de acuerdo con los hallazgos de Ninomiya et al. (2000) que encontraron que la amplitud de P50 sólo se modificaba en asociación con el cambio de intensidad del estímulo pero no de su frecuencia. La diferencia entre los pares diferentes en intensidad o en frecuencia avala, de alguna manera, la interpretación de que las diferencias en intensidad tienen una mayor relevancia y ponen en marcha más fácilmente mecanismos tipo *gating in*. En consonancia, observamos que las intensidades más altas involucran mecanismos de atención involuntaria o exógena (*bottom-up*), como demuestra la mayor amplitud de P3 ante el segundo estímulo que es de mayor intensidad.

En la literatura se informa de datos inconsistentes sobre la modulación de P50 en respuesta al cambio de intensidad. En este sentido, Griffith et al. (1995) encontraron que el aumento de intensidad estaba asociado a aumentos en la amplitud de P50 al primer estímulo, mientras que, para el segundo, se observaban incrementos de amplitud en los sujetos de control y lo contrario en los esquizofrénicos. El estudio meta-analítico de Wilde et al. (2007) apunta que la intensidad del estímulo puede ser un factor clave para explicar la gran variabilidad en los estudios sobre modulación sensorial. En concreto, los autores destacan que, en personas sanas, intensidades más elevadas se relacionan con una menor capacidad inhibitoria de P50. Consideramos que todas estas contradicciones pueden entenderse teniendo en cuenta que la

respuesta cerebral a estímulos muy intensos presenta una enorme variabilidad inter-individual, como pone en evidencia toda la literatura científica sobre el denominado fenómeno de aumento/reducción de los potenciales evocados auditivos (Carrillo de la Peña, 1992). En nuestro estudio se confirma la gran variabilidad en la modulación de P50 cuando se emplean segundos estímulos de 100 dB (S4 del estudio 1). Aunque la media del grupo muestra valores de Q que señalan mecanismos tipo *gating in*, casi un 50 % presentan índices Q propios del *gating out* (ver Tabla 23).

El hecho de que en el estudio 1 sólo utilizásemos pares de intensidad creciente (20 dB más en el 2º estímulo – S4) no permitía clarificar si el incremento en amplitud de P50 al 2º estímulo se debía a la detección del cambio en el estímulo o era simplemente resultado del registro cerebral del aumento de intensidad. También queríamos observar qué ocurría utilizando una intensidad del estímulo menor (90 dB), si ésta provocaba una menor variabilidad inter-individual (Figura 45). Para esclarecer estas cuestiones, diseñamos el segundo estudio donde además de cambios de intensidad ascendente (80 vs. 90 dB), usamos pares con intensidad decreciente (90 vs. 80 dB).

En este caso, la diferencia de intensidad de 10 dB entre los estímulos del par no fue suficiente para provocar una respuesta cerebral de deshabitación ante el 2º estímulo. Además, observamos, con los pares de intensidad decreciente, que el aumento de intensidad del S1 provocaba un aumento importante de la amplitud de P50 al S1. Es decir, este hallazgo de alguna manera sugiere que P50 sí depende de las propiedades del estímulo (su mayor o menor intensidad). Esto había sido informado por Boutros et al. (1997) en su estudio con ratones. Utilizando pares de estímulos idénticos que variaban en intensidad, encontraron que el componente N40 (equivalente al P50 en seres humanos) tenía menor amplitud para los pares de estímulos de 75 dB que para los de 85 y 95 dB. También Ninomiya et al. (2000) indicaron una relación entre el aumento de la intensidad del estímulo y un aumento de la amplitud de P50 hasta los 85 dB (55 dB: amplitud media de $0.63 \pm 0.59 \mu\text{V}$; 70 dB: amplitud media de $1.13 \pm 0.90 \mu\text{V}$; 85 dB: amplitud media de $1.78 \pm 0.52 \mu\text{V}$), aunque en su estudio observaron una disminución de la amplitud del P50 a estímulos de 100 dB, en comparación con los de intensidades más bajas. No obstante, estos

autores no usaron un paradigma de pares, por lo que su estudio no aporta información sobre cómo afecta la intensidad a las tasas de supresión. En cualquier caso, esa respuesta inconsistente a intensidades muy altas se explicaría también por la gran variabilidad interindividual a la que antes aludíamos.

Estos datos, además, nos conducen a una reinterpretación de los datos del estudio 1. Puesto que, en el estudio 2, la respuesta para el segundo estímulo de mayor intensidad (S3: 90 dB) no fue tan grande como la encontrada para el primer estímulo de mayor intensidad (S1 del par S1S4: 90 dB), podemos suponer que el hecho de encontrar mayores amplitudes de P50 al 2º estímulo no garantiza que realmente se esté activando un mecanismo *gating in*. Es decir, es posible interpretar ese incremento de la amplitud de P50 ante un 2º estímulo de mayor intensidad como un mecanismo *gating out* atenuado. En cualquier caso, son necesarios más estudios que analicen sistemáticamente el efecto de la intensidad.

La supresión de P50 se ha conceptualizado como un proceso automático, que no requiere atención voluntaria (Freedman et al, 1987, 1996; Braff y Light, 2004). Aunque se supone que el 1º estímulo activa automáticamente un proceso inhibitorio que disminuye la respuesta al 2º estímulo, los estudios que han analizado el papel de la atención dan resultados contradictorios. Es muy importante clarificar esta cuestión, no sólo para conocer la naturaleza de este mecanismo inhibitorio sino también para explorar en qué medida la atención puede modificar las características de P50 encontradas en poblaciones clínicas.

En nuestro estudio, los resultados son muy claros: el control atencional no modifica el procesamiento inhibitorio observado en torno a los 50 milisegundos. En el estudio 1, introdujimos dos tareas distintas (FRE e INT) en las que la atención se dirigía activamente al 2º estímulo (se debía responder sólo si éste era diferente al S1) y no se observó que la amplitud de P50 o su supresión estuviesen afectadas por el direccionamiento de la atención (en comparación con la secuencia PAS). El efecto de la atención, o su interacción con otros factores, no fueron significativos en ningún caso, tanto considerando como variables dependientes las amplitudes directas de P50, los índices Q o las puntuaciones de factor derivadas del ACP. Estos datos

confirman lo encontrado por otros autores en muestras de la población general. Jerger et al. (1992) y White y Yee (1997) encontraron que la supresión de P50 no está afectada por la atención. En 2009, Rosburg et al. analizaron la modulación sensorial de P50 y N1 con registros de superficie e intra-craneales en pacientes epilépticos y con tumores cerebrales. Encontraron que, a diferencia de N1, la modulación de P50 no se vio afectada por la manipulación de la atención. Utilizando otro tipo de estrategias, como la realización de tareas simultáneas distractoras, también se observa que la implicación de la atención no afecta a la capacidad inhibitoria de P50 (Kho et al., 2003). Ésta tampoco parece estar afectada por la variación en los niveles de alerta, tal como informó Cardenas et al. (1997a). En un estudio muy reciente, Gjini et al. (2011) encontraron que ni la inclusión de una tarea de atención auditiva (responder al 2° estímulo diferente en frecuencia) ni la ejecución de una tarea visual simultánea tenían efectos sobre la modulación sensorial de P50.

No obstante, también existen estudios recientes discrepantes como el de Yee et al. (2010), que encontraron una peor supresión de P50 cuando la atención se dirigía al S2. Estos autores concluyeron que la atención voluntaria sí puede ejercer una influencia moduladora y diluir las diferencias entre esquizofrénicos y controles sanos. La explicación de esta discrepancia es difícil de delinear, porque este resultado lo obtuvieron los autores usando el mismo paradigma que, en su estudio anterior, había proporcionado datos opuestos (White y Yee, 1997). También Guterman et al. (1992) mostraron que paradigmas que exigían que el sujeto realizase una tarea ligada a la identificación de la presencia de un segundo estímulo o de una característica peculiar de éste, llevaban a una menor capacidad inhibitoria de P50.

Algunos estudios que exploran el papel de la atención lo hacen empleando series de pares idénticos, en los que se requiere una tarea asociada al 2° estímulo (por ejemplo, identificar que se trata de un par y no de un estímulo único). En nuestro estudio, utilizamos la estrategia de mezclar pares idénticos con pares diferentes, e incluir dos condiciones de dirección de la atención bien a la frecuencia o a la intensidad del estímulo. Con esta estrategia pretendíamos separar el efecto de la atención controlada (*top-down*) del efecto de llamada atencional automática provocado por la presentación de estímulos diferentes (*bottom-up*). Los resultados

nos permiten concluir que los procesos de atención endógena (controlada) no afectan a componentes tan tempranos como P50 y marcan una diferencia con los hallazgos encontrados con componentes más tardíos, como se describe a continuación.

Al igual que lo informado en otros trabajos, observamos que N1 y P2 presentan reducciones en amplitud ante información repetida (Gjini, Arfken y Boutros, 2010; Mazhari et al., 2011). Es decir, P50 y los componentes más tardíos N1 y P2, obtenidos en pares de estímulos idénticos, están señalando un proceso inhibitorio que se inicia en torno a los 50 ms y que se extiende a fases posteriores. No obstante, las diferencias encontradas con respecto a la variable atención sugieren que se trata de mecanismos moduladores de diferente naturaleza. La sensibilidad de la modulación sensorial de estos componentes tardíos a la manipulación atencional ha sido también puesta de manifiesto en otros estudios (White y Yee, 1997, Rosburg et al., 2008a; Rosburg et al., 2009; Gjini et al., 2011).

Con respecto a P3, nos encontramos algo muy diferente. Este componente no muestra modulación tipo *gating out* en paradigmas de pares de estímulos idénticos. Su amplitud fue siempre mayor ante el 2º estímulo, especialmente en las condiciones de atención dirigida (en la tarea pasiva la diferencia entre el 1º y el 2º estímulo sólo fue estadísticamente significativa para el par de estímulos diferentes en intensidad). El estudio 2 replica estos resultados: la amplitud de P3 al S1 fue significativamente menor al del 2º estímulo idéntico (S2). Es decir, los datos sugieren que P3 no forma parte de ese mecanismo inhibitorio al que antes aludíamos. Puesto que P3 se asocia con procesos atencionales o de memoria de trabajo relacionados con el procesamiento de estímulos relevantes (Donchin, 1981; Martín-Loeches et al., 2001), la mayoría de estudios sobre modulación sensorial no analizan P3 en paradigmas de clicks pareados, sino con tareas oddball. De esa manera, no hemos podido comparar nuestros resultados con la información publicada. Pensamos que una variable que puede haber contribuido a la falta de modulación de P3 ante información repetida es que, además de pares idénticos, empleamos pares diferentes. De acuerdo con el modelo sobre la actualización del contexto formulado por Donchin (Donchin, 1981; Donchin y Coles, 1988), P3 refleja la activación de un mecanismo córtico-límbico de procesamiento que se encarga de actualizar o revisar las representaciones de los

estímulos que se forman en la memoria de trabajo, es decir, está relacionado con una adaptación de la memoria de trabajo a la detección de cambios relevantes en el ambiente. En línea con ese modelo, en nuestros resultados el P3 parece indicar la comparación de la señal entrante (2°S) con la memoria almacenada por el estímulo precedente (1°S) y esta comparación debe realizarse continuamente, pues los distintos tipos de pares se presentan mezclados aleatoriamente. Sería interesante analizar qué ocurre con P3 empleando únicamente estímulos pareados idénticos. También es cierto que diversos autores han asociado P3 fundamentalmente con procesos tipo *gating in*, un aspecto sobre el que profundizamos a continuación.

Frente a los cambios estimulares, los componentes N1, P2 y P3 han mostrado sensibilidades diferentes, en función del tipo de pares de estímulos y de las demandas atencionales de la tarea.

Para los cambios de frecuencia, en la condición pasiva, N1 y P2 mostraron mecanismos de habituación. De esa manera, para esos dos componentes se confirma lo encontrado con P50, de que una modificación en la frecuencia del sonido no es suficiente para desencadenar procesos tipo *gating in*. En la condición de atención pasiva, frente a pares con diferentes frecuencias, el P3 mostró mecanismos de *gating in* utilizando Qr, Qd y Qx para calcular la modulación sensorial. Ese resultado reitera que el P3 no es sensible a mecanismos de habituación.

En la condición de atención dirigida a la frecuencia del segundo estímulo (FRE) los mecanismos *gating out* se diluyen. Para N1, los índices Qd y Qx indican habituación para los pares diferentes en frecuencia (S1S3) mientras que el Qr indica un mecanismo de *gating in*. El análisis de las modulaciones individuales de N1 ponen de manifiesto la diversidad de los mecanismos modulatorios dentro del grupo. En el caso de P2, aunque los índices Q indiquen habituación para los pares diferentes en frecuencia, a diferencia de la condición pasiva, la reducción de la amplitud de S3 en comparación con la de S1 ha sido menos acentuada y no ha sido significativa. Para P3, los índices Qd y Qx indicaron *gating in* con excepción del Qr calculado para S1S3. Las pruebas T revelan que el incremento en amplitud de P3 del 1° estímulo al

2° estímulo es significativo, lo que reitera el mecanismo de deshabitación indicado por los índices Qd y Qx.

En el estudio 2, en el que sólo analizamos P3 por ser un índice más claro de *gating in*, una vez más se han encontrado discrepancias entre la modulación indicada por los índices Qd y Qx y el Qr (ver Tabla 49). Mientras que los primeros evidenciaron un mecanismo de deshabitación, Qr indicó un mecanismo de habituación tanto para los pares idénticos como para los pares con frecuencias crecientes (1000-2000 Hz). La diferencia obtenida usando Qr es probablemente debida a la gran variabilidad inter-individual y a problemas de cálculo de este índice cuando la amplitud del primer estímulo es negativa (ver Tabla 68 y Tabla 69, Apéndice T). Para pares con frecuencias decrecientes (2000-1000 Hz) los tres índices Q indicaron mecanismos de deshabitación aunque también se aprecia gran diversidad dentro del grupo (ver Tabla 70, Apéndice T). Aunque las amplitudes de P3 para todos los 2^{os} estímulos son más elevadas que las amplitudes para los 1^{os} estímulos en FRE2, las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas para los pares idénticos y con frecuencias crecientes.

Para los cambios de intensidad del segundo estímulo, en comparación con los pares idénticos, N1 y P3 mostraron incrementos al S4 (2° estímulo de mayor intensidad) tanto en las condiciones de atención pasiva como dirigida. Por el contrario, P2 sólo mostró *gating in* para cambios de intensidad en la condición de atención dirigida. Aunque N1 y P3 tienen una tendencia a aumentar la amplitud ante estímulos de mayores intensidades independiente de la atención dirigida hacia la tarea, la diferencia entre ambos es que P3 muestra para todos los pares mecanismos tipo *gating in*, con aumentos de amplitud muy notables cuando el segundo estímulo difiere en intensidad, especialmente en la serie de atención dirigida. Como ya se ha indicado, estos aumentos parecen indicar procesos de atención involuntaria (*bottom-up*).

En el estudio 2, P3 presentó mayor amplitud a los 2^{os} estímulos de pares idénticos o diferentes en intensidad (creciente o decreciente) y los índices Q indicaron mecanismos de deshabitación para todos los tipos de pares. A partir del

valor de las amplitudes, observamos que pares idénticos y con intensidades decrecientes tiene valores de amplitudes para el 1° y el 2° estímulo que son muy parecidos ($S1 = 2.47 \pm 3.11$ y $S2 = 4.43 \pm 3.07$ para pares idénticos y $S1 = 2.45 \pm 4.65$ y $S4 = 4.43 \pm 3.05$ para pares con intensidades decrecientes) mientras que para pares con intensidades crecientes la amplitud del 2° estímulo ($S3 = 7.86 \pm 5.10$) es significativamente mayor que la amplitud de $S2$ y $S4$. Este resultado podría explicarse por la diferente significación que puede tener un incremento o una disminución de intensidad. Desde un punto de vista adaptativo, el aumento de intensidad está asociado a un mayor peligro, por lo que es lógico suponer que en esta condición se pongan en marcha más eficazmente los procesos de captura atencional automática.

En resumen, tanto $P50$ como $N1$ y $P2$ muestran reducciones de amplitud ante la repetición de estímulos (Woods y Elmasian, 1986; Boutros et al., 1999; Boutros et al., 2004; Gjini, Arfken y Boutros, 2010). Igualmente, tanto para componentes tempranos como tardíos, se confirma que son más relevantes los cambios en intensidad que en frecuencia para desencadenar mecanismos tipo *gating in*. De todos los componentes estudiados, parece que $P3$ es el que muestra más claramente una respuesta aumentada a la información relevante, es decir, el que mejor refleja estos mecanismos de *gating in*.

Las diferencias encontradas en el estudio 2 cuando se comparan pares con diferencias de intensidad creciente y decreciente, nos aportan dos matices a los resultados anteriores. Por un lado, nos hacen pensar que la disminución de la intensidad de un sonido no tiene valor adaptativo, y de ahí que en esta condición no se observen mecanismos *gating in* para $P50$. Por otro lado, sugieren que sí existe cierta influencia de los parámetros físicos de intensidad en la amplitud de $P50$, lo que nos obliga a matizar los resultados del estudio 1, como se ha indicado anteriormente. Además, los resultados para $P3$ sugieren que este componente no forma parte del mecanismo inhibitorio que se pone en marcha ante estímulos auditivos pareados y que se observa en fases más tempranas del procesamiento de la información.

El hecho de que la manipulación atencional tenga un efecto sobre los mecanismos de modulación de los componentes N1, P2 y P3 marca una diferencia fundamental con P50, de naturaleza pre-atencional. No obstante, cabría esperar algún tipo de relación entre los procesos de modulación de los componentes tempranos y tardíos, pues es lógico suponer que procesos que ocurren en una fase del procesamiento tengan algún efecto en una fase posterior. Es razonable pensar que esa posible relación podría darse tanto en sentido directo – índices de componentes tempranos y tardíos que van en la misma dirección, reflejando una adecuada eficiencia del mecanismo de supresión de información irrelevante – o inverso – índices tardíos que reflejan una compensación de una inadecuada modulación temprana.

En el presente trabajo, hicimos un análisis de correlaciones entre los índices Q de modulación sensorial obtenidos para los diferentes componentes. En general, lo que observamos fue un patrón de escasas inter-correlaciones significativas. Con pares idénticos, las únicas correlaciones significativas que encontramos fueron entre P50 y P2, para los índices Qr ($r = 0.70$, $p < .001$) y Qx ($r = 0.61$, $p < .01$). Estos datos están en línea con el estudio de Kisley et al. (2004) que tampoco encontró correlación entre el P50Qr y el N1Qr para pares idénticos. Para los pares diferentes en intensidad, se encontraron correlaciones significativas entre N1 y P50, cuando se usaron los índices Qd ($r = -0.73$, $p < .001$) y Qx ($r = -0.53$, $p < .01$). Puesto que N1 es un componente negativo, el signo de las correlaciones se interpreta en el sentido de que existe una relación directa entre las tasas de supresión (*gating out*) que muestra la amplitud de ambos componentes. No fueron encontradas correlaciones entre los índices Q de los diferentes PEs para pares con diferentes frecuencias.

Fuerst et al. (2007) encontraron correlaciones más elevadas cuando la modulación fue calculada utilizando Qd que cuando se usó Qr. A diferencia de nuestro trabajo, sí encontraron correlaciones significativas entre P50 y N1 (P50Qr-N1Qr= 0.261, $p < .05$; P50Qd-N1Qd= 0.627, $p < .001$) y entre P50 y P2 (P50Qd-P2Qd= 0.528, $p < .001$). Rentzsch et al. (2008) también señalaron diferencias según el índice Q empleado: no encontraron correlaciones significativas con Qr pero sí, aunque bajas, usando Qd (P50-N1; $r = 0.39$; P50-P2; $r = 0.36$, $p < .05$, con medidas

pico-línea base). En esta línea, aquí también sólo encontramos correlaciones significativas entre N1 y P50 usando los índices de diferencia (Qd) y de diferencia relativa (Qx).

En general, los datos del estudio 1 refuerzan la idea de que aunque los componentes reflejan una modulación de la información sensorial, se trata de procesos de diferente naturaleza. Si nos centramos únicamente en los índices de *gating in*, es decir, en los datos del estudio 2, observamos algo semejante. De nuevo, se confirma la ausencia de correlación entre la modulación sensorial de P50 y de P3. Fue posible observar que, ante los segundos estímulos, P50 disminuye su amplitud mientras que P3 la aumenta. A pesar de existir esa tendencia opuesta entre ambos componentes, no se encontró ninguna asociación significativa entre ellos. Nuestros datos concuerdan con los de Boutros et al. (2004) que no encontraron correlaciones entre los índices que calculan la modulación sensorial de P50 y P300 generado a partir de un paradigma oddball.

Con respecto a la asociación de P50 con la MMN, nuestros resultados también son negativos. Como sabemos, la MMN es una respuesta evocada relacionada con la detección automática de cualquier cambio en la estimulación repetida generada por la comparación no coincidente entre las características de un estímulo aferente y una representación neuronal de estímulos estándares (Näätänen et al., 2007). En algunos estudios como el de Kisley et al. (2004), los autores encontraron, en personas sanas, una correlación negativa entre el P50Qr y la amplitud de la MMN frente a estímulos discrepantes en intensidad indicando que mayores capacidades inhibitorias están asociadas con mayores amplitudes de MMN. En línea con esa investigación, en 2007, Ermutlu et al. encontraron una correlación positiva pero muy baja entre el P50Qd y la amplitud de la MMN ($r = 0.38$, $p = 0.01$). Contrariamente a esas investigaciones, en 2010, Gjini et al. constataron, en personas sanas, una correlación positiva y significativa entre el P50Qr y la amplitud de la MMN (cuanto menor la capacidad inhibitoria de P50, mayor la MMN). Es decir, en la literatura existen discrepancias sobre la relación existente entre la modulación sensorial de P50 y la amplitud de la MMN. En cualquier caso, nuestros datos se desvían de esas investigaciones pues el potencial de disparidad no se correlacionó de

manera significativa con ninguno de los índices Q de P50 obtenidos para los pares de distinta intensidad o frecuencia.

Una posible explicación puede venir dada por la diferencia en los paradigmas empleados para la obtención de la MMN: algunos estudios emplean el paradigma clásico y otros calculan la MMN a partir de los pares diferentes usando el mismo paradigma estimular de P50. En análisis adicionales, no incluidos en la sección de resultados de la presente tesis doctoral, también calculamos la MMN a partir de la serie empleada para obtener P50, restando S2 (desviante) de S1 (estándar). Con este procedimiento tampoco encontramos ninguna asociación significativa entre P50 y MMN. Otra posible explicación puede venir dada por el hecho de que en el estudio 2 no empleamos una diferencia de intensidad suficiente para desencadenar mecanismos *gating in* en P50.

En definitiva, en la presente investigación no se ha podido confirmar que exista una relación entre la modulación sensorial de la amplitud de los componentes P50, MMN y P3 ante información relevante. El escaso patrón de correlaciones significativas encontrado en general puede quizás deberse a una escasa fiabilidad de los índices Q. Del aspecto de la validez y fiabilidad de estos índices, un tema esencial de la tesis, nos ocuparemos a continuación.

En la condición de atención pasiva del estudio 1, encontramos que en los diversos análisis realizados con los índices Q, éstos replican exactamente los mismos resultados obtenidos con las puntuaciones directas de P50. Además, en la mayoría de los casos, el tipo de mecanismo (*gating out* o *gating in*) indicado por los 3 índices fue coincidente, con excepción del índice Qr (por sus problemas de cálculo ante valores negativos de la amplitud de S1, como sucedió en la comparación de las modulaciones en test y retest en la Tabla 57).

Los índices entre sí muestran una aceptable consistencia, todas las correlaciones entre Qr, Qd y Qx fueron altas (rango $r = -.69$ a $r = .99$) y muy significativas ($p < .001$). Como se ha mencionado en el Apéndice F, la función que mejor se ajusta a la relación entre los índices no siempre es lineal.

Con respecto al análisis de correlaciones test-retest, no se ha encontrado ningún coeficiente significativo para los índices Q obtenidos a partir de pares idénticos o diferentes en frecuencia. Eso es probablemente debido a la gran variabilidad inter y intra-individual observada en la modulación sensorial de P50: mientras hay participantes que mantuvieron el mismo mecanismo modulador a largo plazo, hay otros que presentaron importantes cambios de signo (de *gating in* a *gating out* o al revés). Este resultado está en línea con otras investigaciones (Boutros, Overall y Zouridakis, 1991; Kathmann y Engel, 1990; Smith et al., 1994) que también constataron una baja estabilidad temporal de la modulación sensorial de P50 medida utilizando Qr. Las mejores correlaciones entre sesiones de test y de retest han sido indicadas por Lamberti et al. (1993) que encontraron una correlación moderada de 0.54 para Qr y, más recientemente, por Hall et al. (2006) con un índice de correlación intra-clase (ICC) de 0.66 para ese mismo índice, con un intervalo test-retest medio de 17.8 días (rango de 7 a 56 días). Todos estos resultados sugieren que la modulación sensorial de P50 presenta una baja estabilidad temporal. Fuerst et al. (2007) informaron de que la estabilidad, entre dos registros en el mismo día, dependía del índice utilizado para calcular la modulación sensorial. Mientras que el P50 Qr no presentó correlación entre ambos momentos, el P50Qd tuvo una correlación moderada de 0.61 ($p < .001$). Mayores ICCs para Qd en comparación con Qr también fueron constatados por Rentzsch et al. (2008).

Los estudios existentes han utilizado cortos intervalos test-retest, de horas (Fuerst et al., 2007), una semana (Kathmann y Engel, 1990) o hasta un mes (Rentzsch et al, 2008). Nuestro estudio consideró un intervalo de un año, mucho mayor que todo lo analizado hasta ahora.

¿Cuál es la razón de esa baja estabilidad encontrada con el paradigma habitual de pares idénticos? ¿Es un problema de los índices Q en sí o es debido a la falta de consistencia de la modulación sensorial temprana? Para responder a esta pregunta realizamos correlaciones test-retest con las puntuaciones directas de amplitud para los estímulos condicionante (1°S) y test (2°S) en la condición de atención pasiva, observándose correlaciones significativas para la amplitud de P50 al primer estímulo de pares idénticos ($r = 0.692$, $p < .01$), pero no al segundo.

Curiosamente, el primer estímulo de pares con diferentes intensidades mostró la misma tendencia que los pares idénticos ($r = 0.691$, $p < .01$). Para los pares con diferentes frecuencias, aunque el 1° estímulo no presentó correlaciones significativas ($r = 0.53$, n.s.), el gráfico de dispersión (Apéndice W) mostró una misma tendencia lineal positiva que los primeros estímulos de pares idénticos y diferentes en intensidad.

Con respecto a la estabilidad temporal para los pares de diferente intensidad encontramos un patrón distinto: hubo correlaciones significativas para Qd y Qx (pero no para Qr), así como para la amplitud pico-línea base al S4 (2° estímulo diferente en intensidad) fue también significativa ($r = 0.54$, $p < .05$). Estos datos de alguna manera confirman que la respuesta a las variaciones en intensidad reflejan respuestas individuales que sí son consistentes en el tiempo.

En resumen, los datos sugieren que los mecanismos de filtrado sensorial ante estimulación repetida que se observan en torno a los 50 milisegundos no son estables a largo plazo (1 año), lo que nos permite dudar de la consistencia y de la consideración de estos índices como endofenotipos de determinadas patologías. Parece que esta falta de estabilidad no se puede atribuir únicamente al modo de calcular la modulación sensorial (índices Q), sino que más bien habría que atribuirla al mecanismo de modulación temprana en sí. El análisis test-retest con las puntuaciones directas de P50 muestra que la respuesta al 2° estímulo no es estable. Al igual que en otros estudios, pero en este caso utilizando un intervalo temporal mucho mayor, se confirma la mayor fiabilidad test-retest de los índices Qd y Qx que del de razón (Qr).

Además, hemos observado que el análisis individualizado pone en evidencia tres hechos: 1) que existe una gran variabilidad individual, incluso en muestras de la población general; 2) que la media del grupo no es suficiente para sacar conclusiones sobre los mecanismos moduladores individuales; 3) que alguno de los índices Q presenta importantes problemas de cálculo.

En nuestros resultados, tanto para pares idénticos como para pares diferentes (en frecuencia o en intensidad) siempre ha habido individuos discrepantes, con mecanismos de habituación o deshabituación. El gráfico de la varianza de los índices del presente estudio (Figura 45, Figura 48 y Figura 67) muestra esa gran variabilidad. La única excepción la constituye la condición INT2 (condición de cambios decrecientes en intensidad del estudio 2), en la que hubo una uniformidad en los mecanismos de todos los individuos. Considerando que nuestra muestra está compuesta por personas características de un grupo control, el amplio rango de las diferencias individuales en la modulación de P50 cuestiona de alguna manera la utilización clínica de ésta.

Esta gran variabilidad inter-individual también la hemos observado en otras investigaciones que presentan gráficos de Q, para individuos del grupo control y/o de la muestra clínica (Kathmann y Engel, 1990; Hetrick et al., 1996; Ghisolfi et al., 2006; Patterson et al., 2008; Lijffijt et al., 2009b; Olincy et al., 2010). Patterson et al. (2008) han cuestionado la especificidad de los índices y subrayan la necesidad de establecer datos normativos con muestras sanas, antes de concluir sobre la utilidad clínica de los mecanismos de *sensory gating*.

Por otro lado, hemos observado que los promedios grupales omiten la variabilidad de las modulaciones individuales y pueden arrojar resultados discrepantes. Becker et al. (2005) también señalaron que los índices Qr pueden distorsionar la media del grupo. Los promedios están influidos por los valores individuales de Q más extremos, hecho que no ocurre con Qx donde todos los valores están normalizados.

Además, hemos podido constatar algunos puntos críticos con respecto al Qr. Al ser una razón, es muy sensible al valor de las amplitudes. Las amplitudes en respuesta al 1° estímulo con valores próximos a cero aumentan considerablemente el valor del índice, tendiendo a infinito. Si son de cero, no permiten calcular la razón. Cuando el PE es positivo, si las amplitudes de S1 tienen un valor negativo el índice Qr sale distorsionado indicando un mecanismo moduladorio contrario al ocurrido. Existen algunas alternativas para solucionar estos problemas. Una de ellas es la

propuesta por Boutros (2008) y Boutros et al. (2009) de seleccionar amplitudes de al menos $0.5 \mu\text{V}$ para P50 al S1. Aunque es válida, tiene el problema de que puede provocar que casi el 25% de los sujetos sean excluidos, como ha sucedido en la investigación de Boutros et al. (2009). Otra alternativa sería la corrección de la línea de base hecha igualmente para las amplitudes registradas de todos los sujetos. Sin embargo, esa modificación tiene implicaciones en los valores de Qr de manera no homogénea pues los sujetos que tienen amplitudes de S1 próximas o menores que cero, sufrirán una modificación de Qr más acentuada que los que tienen valores más positivos para S1. Es decir, la corrección de la línea base cambia la relevancia de la modulación sensorial (calculada con Qr) de los sujetos.

El índice Qd no presenta problemas en la medida que expresa correctamente el *gating in* y el *gating out* a partir del baremo cero, incluso cuando los valores de las amplitudes en respuesta a los estímulos son negativos. Los datos del presente estudio permiten concluir que el Qd es un índice más adecuado que el Qr y avalan plenamente la propuesta de Smith et al. (1994) para emplear este índice. En esta línea, Boutros et al. (2004) también señalan que Qd es más sensible para detectar diferencias entre pacientes esquizofrénicos y personas sanas. No obstante, en el cálculo de ese índice, la contribución de cada individuo particular al promedio puede ser muy desigual.

El índice Qx propuesto en esa investigación ofrece una noción de magnitud de la diferencia y elimina los problemas de señales encontrados en Qr debido a las amplitudes negativas de S1 pues para su cálculo se consideran las amplitudes en valor absoluto. Además, su formulación implica la normalización de sus valores, con un rango entre -2 y 2, que imposibilita que un individuo asuma una mayor importancia que los demás y disminuye la posibilidad de que un único caso altere de manera acentuada la modulación del grupo

En definitiva, a partir de los resultados obtenidos en este estudio consideramos que el empleo de Qx mejoraría la fiabilidad de los índices de modulación sensorial y sería muy útil para los estudios clínicos. Evitaría los errores de cálculo y la pérdida de sujetos de la muestra asociados a Qr. Además, con

respecto a Qd, permitiría extraer mejores conclusiones a la hora de comparar grupos e individuos, estrategia habitualmente empleada en la investigación, puesto que al estar normalizado, los promedios grupales están menos influidos por las desviaciones individuales. La utilización de Qx podría combinarse con otras estrategias para mejorar el estudio de la modulación sensorial de P50, como la de emplear análisis de componentes principales, a la que dedicamos la última parte de esta discusión.

El análisis de componentes principales (ACP) es una herramienta potencialmente útil para el estudio de la modulación sensorial de P50 (Carrol et al., 2008; Kayser y Tenke, 2003; Clementz y Blumenfeld, 2001). El ACP optimiza la identificación de los componentes de los potenciales evocados, al disminuir la participación subjetiva del investigador y permitir que se trabaje con una mayor cantidad de informaciones (los datos de todos los canales de registro).

Utilizando esta estrategia, los resultados del estudio 1 y 2 ponen de manifiesto que en el rango de latencia de P50 no hay único componente, sino que la variabilidad de los datos está mejor explicada por dos factores: uno más temprano, en torno a los 38-50 ms que hemos designado como P50A y otro más tardío, en torno a los 56-66 ms, designado P50B. El hecho de que estos dos factores se confirmaran en el análisis realizado con otra muestra diferente (estudio 2) sugiere la consistencia de los mismos. En los trazados directos hemos podido comprobar que sólo en algunas ocasiones son observables estos dos componentes, apareciendo 2 picos claramente en la ventana. No obstante, es muy interesante la consideración de ambos factores pues, como se verá, su comportamiento frente al cambio de los parámetros estímulares no es exactamente el mismo.

Cuando se emplearon estímulos idénticos, tanto P50A como P50B mostraron mecanismos de habituación, replicando los resultados de las amplitudes directas de P50.

Frente a los cambios estímulares, P50A y P50B mostraron importantes diferencias. En el estudio 1, P50B fue sensible a los cambios de intensidad, mostrando *gating in* ante los estímulos de 100 dB, mientras que P50A no lo fue.

Como también ocurrió con las amplitudes pico-línea base de P50, esto no se observó para el factor P50B cuando los segundos estímulos eran de 90 dB (estudio 2). En el estudio 1, ambos factores se comportaron igual antes las modificaciones de frecuencia, mostrando supresiones a los segundos estímulos. No obstante, en el estudio 2 apareció una diferencia entre P50A y P50B en los pares de frecuencia decreciente: P50A mostró *gating in* y P50B *gating out*.

Con respecto al factor atención, los resultados obtenidos para estos factores derivados del ACP son coherentes con los obtenidos con las amplitudes directas de P50. El ANOVA confirmó que la modulación sensorial de P50A y P50B es independiente de las condiciones de atención en que se realizaba la tarea.

También con el análisis de los factores se reiteran algunas de las observaciones sobre la validez de los índices Q que realizábamos con las puntuaciones directas. Se observaron incoherencias con el índice Qr cuando se manejan puntuaciones de factor negativas y cuando se calculan los promedios grupales, muy influidos por alguna desviación individual. Debido a los problemas de Qr, calculamos únicamente correlaciones entre los índices Qd y Qx. El patrón de correlaciones entre los factores P50A y P50B, con la única excepción de una correlación significativa para el par S1S4, sugiere que ambos factores son de naturaleza diferente.

Con respecto al análisis test-retest, encontramos correlaciones significativas sólo para P50B, especialmente para pares idénticos y de distinta intensidad. Este es un resultado interesante pues, por un lado, indica que el ACP mejora la replicabilidad a largo plazo de los análisis de modulación sensorial y, por otro, sugiere que P50B es el factor más estable y el que debería ser considerado en los estudios. Esta consideración también nos puede guiar en caso de duda en la identificación visual del componente P50, que debería ser el pico más cercano a N1.

Como el procedimiento para el cálculo de la modulación sensorial de P50 utilizando ACP no es igual entre los distintos estudios y puesto que los trabajos existentes sólo han considerado el primer factor, por explicar una mayor variabilidad

de los datos, no hemos podido comparar nuestros resultados con los obtenidos por otros autores.

En resumen, podemos concluir que el ACP es una alternativa prometedora para el análisis de la modulación sensorial auditiva. Además de que los resultados con los factores, especialmente con P50B, confirman lo encontrado con las puntuaciones directas, se ha mejorado la replicabilidad de los resultados a largo plazo para pares idénticos. Su principal ventaja es que permite una menor influencia de la subjetividad del investigador en la identificación del PE. Además, la consideración de dos componentes dentro de la latencia de P50 puede contribuir a un mejor conocimiento de este componente.

10. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El estudio de la modulación sensorial del componente P50 de los PEAs tiene importantes aplicaciones, tal como avala el gran número de estudios realizado con diversas poblaciones clínicas, principalmente en el ámbito de la esquizofrenia. No obstante, la revisión de la literatura realizada puso en evidencia algunos puntos débiles en este campo de investigación que tratamos de clarificar con la presente tesis doctoral. Nuestros resultados han permitido responder a algunos de los interrogantes planteados, aunque también nos han llevado a plantear nuevas cuestiones y líneas de investigación para el futuro.

Por una lado, se ha confirmado, de manera consistente, la supresión de la amplitud de P50 ante estimulación repetida, utilizando diversos indicadores (puntuaciones directas, índices Q, puntuaciones de factor utilizando ACP) y paradigmas (pares de estímulos diferentes mezclados con pares idénticos y diferentes demandas atencionales de la tarea). Este resultado confirma previos estudios y avala la utilización del registro de potenciales evocados durante la presentación de paradigmas de estímulos repetidos para explorar procesos inhibitorios tempranos.

Además, hemos podido confirmar la naturaleza pre-atencional de la modulación sensorial de P50. Este resultado es muy interesante por varias razones. En primer lugar, porque permite zanjar la polémica existente sobre el efecto de las demandas atencionales en la supresión de P50. Nuestros resultados son muy claros: los procesos inhibitorios que tienen lugar en los primeros 80 milisegundos no se modifican por el direccionamiento de la atención hacia la tarea. Por otro lado, dada su naturaleza pre-atencional, P50 se confirma como un componente idóneo para estudiar posibles déficits en mecanismos inhibitorios en muestras clínicas poco colaboradoras o con problemas atencionales. Además, nuestro paradigma ha permitido separar el efecto de la atención endógena (dirigida al segundo estímulo) de la llamada atencional involuntaria que provocan los pares de tonos diferentes en intensidad, mostrando que P50 no es sensible al primer efecto pero sí a este segundo.

Otra aportación relevante de la presente investigación tiene que ver con el análisis de la fiabilidad del fenómeno de supresión de P50. A diferencia de otros estudios, hemos utilizado un intervalo test-retest muy amplio (un año). Los análisis realizados confirman la escasa consistencia temporal de este fenómeno, principalmente por la falta de estabilidad en la respuesta al segundo estímulo de cada par. Estos datos limitan la utilización de la modulación sensorial de P50, medida con el índice Qr, como marcador o endofenotipo de determinadas patologías, puesto que una característica esencial de todo marcador debe ser su estabilidad temporal. No obstante, hemos realizado algunas propuestas para mejorar la fiabilidad de este fenómeno, tales como el empleo del índice normalizador, el Qx, o el análisis de componentes principales. Por un lado, la utilización del índice Qx presenta diversas ventajas sobre los tradicionales índices de razón (Qr) y diferencia (Qd). Además de superar los problemas de cálculo asociados al índice Qr cuando se manejan amplitudes negativas o próximas a 0, el hecho de proporcionar valores normalizados nos permite una más fácil comparación entre individuos o grupos, por lo que sería muy útil para los estudios clínicos. Por otro lado, el empleo del ACP disminuye la influencia del investigador en la identificación de P50 y nos permite diferenciar dos factores, en la ventana de latencia del P50, que presentan diferente modulación sensorial

Nuestros resultados han permitido, además, comprobar que el fenómeno de modulación de los PEAs es multi-fase y multi-componente, es decir, la reducción de la amplitud a los segundos estímulos de pares idénticos se observa en diversos componentes de los potenciales evocados, lo que sugiere que los mecanismos de inhibición se activan en distintos momentos del procesamiento de la información. No obstante, la naturaleza del mecanismo de modulación en distintas fases no es la misma: a diferencia del P50, observamos que los potenciales evocados más tardíos (N1, P2 y P3) sí se ven afectados por la atención endógena. Esto explica la falta de correlación entre los índices Q obtenidos para esos componentes y para P50, como se ha informado también en estudios previos.

Con respecto a la modulación de P50 ante pares de estímulos diferentes, nuestro estudio ha permitido clarificar algunas cuestiones aunque deja abiertos otros

interrogantes. Hemos constatado que los cambios en intensidad de los sonidos involucran más frecuentemente mecanismos tipo *gating in* que los cambios en frecuencia. Esto tiene una explicación lógica porque desde un punto adaptativo los aumentos de intensidad tienen más significación que las modificaciones de frecuencia. No obstante, se ha constatado una mayor variabilidad interindividual cuando el segundo estímulo era de mayor intensidad que el primero. Además, el estudio 2 aporta ciertos matices a estos resultados, puesto que se ha observado que la amplitud de P50 también está influida por las características físicas (intensidad) del estímulo y no sólo por la detección del cambio estimular. Por otro lado, contrariamente a lo esperado, no encontramos correlación entre la respuesta *gating in* en P50 y la amplitud de la MMN o la P3. A nuestro juicio, son necesarias más investigaciones para clarificar la influencia de los cambios estimulares y, en concreto, para conocer la influencia de la intensidad de los sonidos en la modulación sensorial de P50.

Una de las limitaciones más importantes de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. Consideramos que sería muy interesante poder contar con datos normativos a partir de una muestra de la población general mucho más amplia. En el presente trabajo utilizamos una muestra homogénea en cuanto a edad y formación (estudiantes universitarios) y a pesar de ello encontramos una gran variabilidad en los índices de modulación sensorial de P50 tanto a nivel inter-individual como a nivel intra-individual (estudio test-retest). Por ello, mientras que no se tengan datos sobre la magnitud de la variabilidad de los índices Q en muestras de la población general, debería tenerse mucha precaución para extraer conclusiones sobre posibles déficits inhibitorios en muestras clínicas a partir de la comparación de grupos.

En el futuro, sería interesante estudiar la variabilidad de la modulación sensorial entre los ensayos de una sesión de registro, dentro de cada sujeto. Esto nos permitiría interpretar mejor posibles déficits en los mecanismos moduladores individuales.

También sería interesante realizar un nuevo estudio de fiabilidad utilizando distintos intervalos temporales, con una repetición periódica de los registros a

intervalos constantes, en una muestra mayor. Contar con un mayor número de datos nos permitiría, además, mejorar la calidad del análisis de componentes principales y obtener conclusiones más robustas sobre los factores, P50A y P50B, encontrados en la presente investigación.

En el futuro, también sería necesario indagar más acerca de las áreas cerebrales involucradas en el proceso modulador auditivo. Dado que la mayoría de estudios sobre generadores neuronales de la modulación sensorial se han realizado con animales o con personas lesionadas, sería interesante analizar los registros de la modulación sensorial auditiva con técnicas como LORETA, que permiten comprender el diferente patrón de activación provocado por el estímulo condicionante (1°S) y su repetición (2°S). Además, sería posible investigar si los mecanismos *gating in* o *gating out* activan o no las mismas áreas cerebrales.

Pero nuestro principal reto de futuro es, sin duda, realizar un estudio con pacientes esquizofrénicos en el que poder analizar algunas de nuestras propuestas para mejorar la fiabilidad del fenómeno de modulación de P50. Sería interesante ver si se obtienen diferencias entre grupos clínicos y control utilizando el índice Qx o si la utilización de las puntuaciones de factor obtenidas mediante el ACP mejora los resultados en comparación con las puntuaciones directas.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adler L., Cawthra E., Donovan K., Harris J., Nagamoto H., Olincy A. y Waldo M., 2005. Improved P50 auditory gating with ondansetron in medicated schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 162 (2), 386-388.

Adler, L., Gerhardt, G., Franks, R., Baker, N., Nagamoto, H., Drebing, C. y Freedman, R., 1990a. Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. *Psychiatry Research*, 31 (3), 297-309.

Adler, L., Olincy, A., Cawthra, E., Hoffer, M., Nagamoto, H., Amass, L. y Freedman, R., 2001. Reversal of diminished inhibitory sensory gating in cocaine addicts by a nicotinic cholinergic mechanism. *Neuropsychopharmacology*, 24 (6), 671-679.

Adler L., Olincy A., Cawthra E., McRae K., Harris J., Nagamoto H., Waldo M., Hall M., Bowles A., Woodward L., Ross R. y Freedman R., 2004. Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 161 (10), 1822-1828.

Adler, L., Olincy, A., Waldo, M., Harris, J., Griffith, J., Stevens, K., Flach, K., Nagamoto, H., Bickfor, P., Leonard, S. y Freedman, R., 1998. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinerger receptors. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 189-202.

Adler, L., Pachtman, E., Franks, R., Pecevich, M., Waldo, M. y Freedman, R., 1982. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 17, 639-654.

Adler, L., Waldo, M. y Freedman, R., 1985. Neurophysiologic studies of sensory gating in schizophrenia: comparison of auditory and visual responses. *Biological Psychiatry*, 20, 1284-1296.

Adler, L.E., Waldo, M.C., Tatcher, A., Cawthra, E., Baker, N. y Freedman, R., 1990b. Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 3, 131-138.

Ahveninen, J., Jääskeläinen, I., Osipova, D., Huttunen, M., Ilmoniemi, R., Kaprio, J., Lonnqvist, J., Manninen, M., Pakarinen, S., Therman, S., Näätänen, R., Cannon, T., 2006. Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60, 612–620.

Anokhin, A., Vedeniapin, A., Heath, A., Korzyukov, O., Boutros, N., 2007. Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: A twin study. *Schizophrenia Research*, 89, 312–319.

Arieti, S., 1955. *Interpretation of schizophrenia*. New York: Brunner.

Arnfred, S., 2006. Exploration of auditory P50 gating in schizophrenia by way of difference waves. *Behavioral and Brain Functions*. 2 (6).

Arnfred, S. y Chen, A., 2004. Exploration of somatosensory P50 gating in schizophrenia spectrum patients: reduced P50 amplitude correlates to social anhedonia. *Psychiatry Research*, 125, 147-160.

Arnfred, S., Chen, A., Eder, D., Glenthøj, B. y Hemmingsen, R., 2001a. A mixed modality paradigm for recording somatosensory and auditory P50 gating. *Psychiatry Research*, 105, 79-86.

Arnfred, S., Chen, A., Glenthøj, B. y Hemmingsen, R., 2003. Normal P50 gating in unmedicated schizophrenia outpatients. *American Journal of Psychiatry* 160, 2236–2238.

Arnfred, S., Eder, D., Hemmingsen, R., Glenthøj, B. y Chen, A., 2001b. Gating of the vertex somatosensory and auditory evoked potential P50 and the correlation to skin conductance orienting response in healthy men. *Psychiatry Research*, 101, 221-235.

Baéz-Martin, M. y Cabrera-Abreu, I., 2003. Potencial evocado auditivo de latencia media. *Revista de Neurología*, 37 (6), 579-586.

Bak, N., Glenthøj, B., Rostrup, E., Larsson, H. y Oranje, B., 2011. Source localization of sensory gating: A combined EEG and fMRI study in healthy volunteers. *Neuroimage*. 54 (4), 2711-2718.

Baker, N., Adler, L., Franks, R., Waldo, M., Berry, S., Nagamoto, H., Muckle, A. y Freedman, R., 1987. Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients : comparison between schizophrenia and other diagnosis. *Biological Psychiatry*, 22 (5), 603-617.

Becker, J., Gomes, I., Ghisolfi, E., Schuch, A. y cols., 2004. Clozapine, but not typical antipsychotics, conect P50 suppresion deficit in patients with schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 115, 396-401.

Becker, J., Gomes, I., Silva Filho, H., Schuch, A., Ramos, F., Ghisolfi, E., Ehlers, J., Nora, D. y Lara, D., 2005. Generadores do P50: estudo com pacientes epilépticos, sibmetidos à amígdala-hipocampectomia. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 11, 123-126.

Bickford, P., Luntz-Leybman, V. y Freedman, R., 1993. Auditory sensory gating in the rat hippocampus: modulation by brainstem activity. *Brain Research*, 607, 33-38.

Bickford-Wimer, P., Nagamoto, H., Jonson, R., Adler, L., Egan, M., Rose, G. y Freedman, R., 1990. Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in rats. *Biological Psychiatry*, 15, 183-192.

Blechert, J., Michael, T., Vriends, N., Margraf, J. y Wilhelm, F. H., 2007. Fear conditioning in posttraumatic stress disorder: Evidence for delayed extinction of autonomic, experiential and behavioural measures. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 2019 –2033.

Blumenfeld, L. y Clementz, B., 2001. Response to the first stimulus determines reduced auditory evoked response suppression in schizophrenia: single trials analysis using MEG. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1650-1659.

Boutros, N., 2008. Letter to the Editor: Lack of blinding in gating studies. *Schizophrenia Research*, 103, 336.

Boutros, N. y Belger, A., 1999. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Society of Biological Psychiatry*, 45, 917-922.

Boutros, N., Belger, A., Campbell, D., Souza, C. y Krystal, J., 1999. Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. *Psychiatry Research*, 88, 119-130.

Boutros, N., Bonnet, K., Millana, R. y Liu, J., 1997. A parametric study of the N40 auditory evoked response in rats. *Society of Biological Psychiatry*, 42, 1051-1059.

Boutros, N., Brockhaus-Dumke, A., Gjini, K., Vedeniapin, A., Elfakhani, M., Burroughs, S. y Keshavan, M., 2009. Sensory-gating deficit of the N100 mid-latency auditory evoked potential in medicated schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 113, 339-346.

Boutros, N., Gelernter, J., Gooding, D., Cubells, J., Young, A., Krystal, J. y Kosten, T., 2002. Sensory gating and psychosis vulnerability in cocaine-dependent individuals: preliminary data. *Biological Psychiatry*, 51 (8), 683-686.

Boutros, N., Korzyukov, O., Jansen, B., Feingold, A. y Bell, M., 2004. Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 126, 203-215.

Boutros, N., Overall, J. y Zouridakis, G., 1991. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Research*, 39 (2), 181-192.

Boutros, N., Torello, M., Barker, B., Tueting, P., Wu, S. y Nasrallah, H., 1995. The P50 evoked potential component and mismatch detection in normal volunteers: implications for the study of sensory gating. *Psychiatry Research*, 57, 83-88.

Boutros, N., Trautner, P., Rosburg, T., Korzyukov, O., Grunwald, T., Schaller, C., Elger, C. y Kurthen, M., 2005. Sensory gating in the human hippocampal and rhinal regions. *Clinical Neurophysiology*, 116, 1967-1974.

Boutros, N., Zouridakis, G., Rustin, T., Peabody, C. y Warner, D., 1993. The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Research* 47, 243–254.

Braff, D. y Freedman, R., 2002. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. IN Davis, K., Charney, D., Coyle, J y Nemeroff, C. (Eds.). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Lippincott, Williams y Wilkins, Philadelphia, 703-716.

Braff, D. y Geyer, M., 1990. Sensorimotor gating and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47, 181-188.

Braff, D., Grillon, C. y Geyer, M., 1992. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49, 206-215.

Braff, D. y Light, G., 2004. Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174, 75-85.

Braff, D., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I. y Bae, L., 1978, Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15 (4), 339-343.

Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murras, R. y Frangou, S., 2004. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 315-329.

Brenner, C., Edwards, C., Carroll, C., Kieffaber, P. y Hetrick, W., 2004. P50 and acoustic startle gating are not related in healthy participants. *Psychophysiology*, 41, 702-708.

Brenner, C., Kieffaber, P., Clementz, B., Johannesen, J., Shekhar, A., O'Donnell, B., Hetrick, W., 2009. Event-related potential abnormalities in schizophrenia: A failure to “gate in” salient information? *Schizophrenia Research*, 113, 332-338.

Brinkman, M. y Stauder, J, 2007. Development and gender in the P50 paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 118, 1517–1524.

Bruin, N., Ellenbroek, E., Luijtelaa, A., Cools, K. y Stevens, K., 2001a. Hippocampal and cortical sensory gating in rats: effects of quinpirole microinjections in nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*, 105, 169-180.

Bruin, N., Ellenbroek, B., Schaijk, W., Cools, A., Coenen, A. y Luijtelaa, E., 2001b. Sensory gating of auditory evoked potentials in rats: effects of repetitive stimulation and the interstimulus interval. *Biological Psychology*, 55, 195-213.

Bunney, W., Hetrick, W., Bunney, B., Patterson, J., Steven, Y., Jin, Y., Potkin, S. y Sandman, C., 1999. Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA). *Schizophrenia Bulletin*, 25 (3), 577-592.

Cadenhead, K. y Braff, D., 1999, Schizophrenia spectrum disorders IN Dawson, M., Schell, A. y Böhmelt, A., *Startle modification: implication for neuroscience, cognitive science and clinical science*. United Kingdom: Cambridge University Press, Cap. 4.

Cadenhead K., Light, G., Geyer, M. y Braff, D., 2000. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*. 157 (1), 65-59.

Cadenhead, K., Light, G., Shafer, K. y Braff, D., 2005. P50 suppression in individuals at risk for schizophrenia: convergence of clinical, familial and vulnerability marker risk assessment. *Biological Psychiatry*. 57, 1504-1509.

Callaway, E. y Naghdi, S., 1982. An information processing model for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 39, 339-347.

Cameron, N., 1944. An experimental analysis of schizophrenic thinking IN Kasanin, J. (Eds.), *Language and thought in schizophrenia*. California University Press.

Cancelli, I., Cadore, I. P., Merlino, G., Valentinis, L., Moratti, U., Bergonzi, P., Gigli, G.L., Valente, M., 2006. Sensory gating deficit assessed by P50/Pb middle latency event related potential in Alzheimer's disease. *Journal of clinical neurophysiology*, 23 (5), 421-425.

Cardenas, V., Gerson, J. y Fein, G., 1993. The reliability of P50 suppression as measured by the conditioning/testing ratio is vastly improved by dipole modelling. *Biological Psychiatry*, 33, 335-344.

Cardenas, V., Gill, P. y Fein, G., 1997a. Human P50 suppression is not affected by variations in wakeful alertness. *Biological Psychiatry*. 41, 891-901.

Cardenas, V., McCallin, K., Hopkins, R. y Fein, G., 1997b. A comparison of the repetitive click and conditioning-testing P50 paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 104, 157-164.

Cardenas, V., Yingling, C., Jewett, D., Fein, G., 1995: A multichannel, model-free method for estimation of eventrelated potential amplitudes and its comparison with dipole source localization. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 19, (2-3), 88 –98.

Carpenter Jr., W. T., Heinrichs, D. W., Wagman, A. M., 1988. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *American Journal of Psychiatry*, 145, 578–583.

Carretié, L. e Iglesias, J., 1990. Guía para el registro psicofisiológico de los potenciales evocados. *Evaluación Psicológica*, Vol. 6, (1), 91-115.

Carretié, L. e Iglesias, J., 1995. Estudio electrofisiológico de la actividad cerebral relacionada con acontecimientos discretos. *Psicofisiología – fundamentos metodológicos*, Madrid: Psicología Piramide, Cap. 4.

Carrillo de la Peña, M. T., 1992. ERP augmenting/reducing and sensation seeking: a critical review. *International Journal of Psychophysiology*, 12, 211-220.

Carroll, C., Kieffaber, P., Vohs, J., O'Donnell, B., Shekhar, A. y Hetrick, W., 2008. Contributions of spectral frequency analyses to the study of P50 ERP amplitude and suppression in bipolar disorder with or without a history of psychosis. *Bipolar Disorders*, 10, 776–787.

Castellanos, F., Fine, E., Kaysen, D., Marsh, W., Rapoport, J. y Hallet, M., 1996. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biological Psychiatry*, 39, 33-41.

Chamberlain, S., Blackwell, A., Fineberg, N., Robbins, T., Sahakian, B., 2005. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 399-419.

Chang, W.-P., Arfken, C., Sangal, M. y Boutros, N., 2011. Probing the relative contribution of the first and second responses to sensory gating indices: A meta-analysis. *Psychophysiology*, 48, 980-992.

Chapelle, S., Levillain, D., Ménard, J., Elst, A., Ayillo, G., Haouzir, S., Dollfus, S., Campion, D. y Thibaut, F., 2005. P50 inhibitory gating déficit is correlated with the negative symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 136, 27-34.

Chapman, C., Colpitts, Y., Mayeno, J. y Gagliardi, G., 1981. Rate of stimulus repetition changes evoked potential amplitude: dental and auditory modalities compared. *Experimental Brain Research*, 43, 246-252.

Chapman, J., Freeman, T. y McGhie, A., 1959. Clinical research in schizophrenia: the psychotherapeutic approach. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 2.

Chiappa, K. (Eds.), 1997. Principles of evoked potentials. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

Clark, N. R. y Ma'ayan, A., 2011. Introduction to statical methods to analyze large data sets: principal components analysis. *Science Signaling*. 4, (190).

Clementz, B. y Blumenfeld, L., 2001. Multichannel electroencephalographic assessment of auditory evoked response suppression in schizophrenia. *Experimental Brain Research*, 139, 377-390.

Clementz, B., Dzau, J., Blumenfeld, L., Mathews, S. y Kissler, J., 2003. Ear of stimulation determines schizophrenia-normal brain activity differences in an auditory paired-stimuli design. *European Journal of Neuroscience*. 18 (10), 2853–2858.

Clementz, B., Geyer, M. y Braff, D., 1997. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biological Psychiatry*, 41, 1035-1044.

Clementz, B., Geyer, M. y Braff, D., 1998a. Multiple site evaluation of P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects. *Schizophrenia Research*, 30, 71-80.

Clementz, B., Geyer, M. y Braff, D., 1998b. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *American Journal of Psychiatry*, 155 (12), 1691-1694.

Coles, M. y Rugg, M., 1995. *Event-related brain potentials: an introduction*. Oxford: Oxford University Press.

Cromwell, H., Anstrom, K., Azarov, A. y Woodward, D., 2005. Auditory inhibitory gating in the amygdala: single-unit analysis in the behaving rat. *Brain Research*, 1043, 12-23.

Dancey, C. y Reidy, J., 2006. *Estatística sem matemática para psicologia*. Porto Alegre: Artmed.

Davies, P., Chang, W.-P., Gavin, W., 2009. Maturation of sensory gating performance in children with and without sensory processing disorders. *International Journal of Psychophysiology*. 72, 187–197.

Dien, J., 2010. Evaluating two-step PCA of ERP data with Geomin, Infomax, Oblimin, Promax, and Varimax rotations. *Psychophysiology*, 47, 170–183.

Dien, J., Beal, D. y Berg, P., 2005. Optimizing principal components analysis of event-related potentials: Matrix type, factor loading weighting, extraction, and rotations. *Clinical Neurophysiology*, 116, 1808–1825.

Dolu, N., Süer, C. y Özesmi, Ç., 2001. A comparison of the different interpair intervals in the conditioning-testing P50 paradigms. *International Journal of Psychophysiology*, 41, 265-270.

Donchin, E., 1981. Surprise!...Surprise? *Psychophysiology*, 18, 493-513.

Donchin, E. y Coles, M., 1988. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Science*, 11, 355-372.

DSM-IV-TR – *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. 2002. Trad. Cláudia Dornelles; 4ª ed. rev. Porto Alegre: Artmed.

Edgar, J., Huang, M., Weisend, M., Sherwood, A., Miller, G., Adler, L. y Cañive, J., 2003. Interpreting abnormality: an EEG and EMG study of P50 and the auditory paired-stimulus paradigm. *Biological Psychology*, 65, 1-20.

Edgar, J., Miller, G., Moses, S., Thoma, R., Huang, M., Hanlon, F., Weisend, M., Sherwood, A., Bustillo, J., Adler, L. y Cañive, J., 2005. Cross-modal generality of the gating deficit. *Psychophysiology*, 42, 318-327.

Ellenbroek, B., 2004. Pre-attentive processing and schizophrenia: animal studies. *Psychopharmacology*, 174, 65-74.

Ermütlu, M., Demiralp, T. y Karamürsel, S., 2007. The effects of interstimulus interval on sensory gating and on preattentive auditory memory in the oddball paradigm. Can magnitude of the sensory gating affect preattentive auditory comparison process? *Neuroscience Letters*, 412, 1-5.

Ermütlu, M., Karamürsel, S., Ugur, E., Senturk, L. y Gokhan, N., 2005. Effects of cold stress on early and late stimulus gating. *Psychiatry Research*, 136, 201-209.

Escera, C., 1996. El sistema atencional humano en audición: estudio con potenciales evocados. *Cognitiva*, 8 (2), 169-201.

Fein, G., Biggins, C. y Mackay, S., 1996. Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics. *Biological Psychiatry*, 39 (11), 955-965.

Fein, G., Biggins, C. y Van Dyke, C., 1994. The auditory P50 response is normal in Alzheimer's disease when measured via a paired click paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92 (6), 536-545.

Finkenzeller, P. y Keidel, W., 1975. Correlates of auditory perception in averaged prestimulatory EEG-DC recordings IN Keidel, W., Kallert, S. y Korth, M. (Eds.). *Quantitative analysis of the EEG, methods and applications*, AEG-Telefunken.

Ford, J. y Roth, W., 1999. Event-related potential components and startle. Cap. 14 IN Dawson, M., Schell, A. y Böhmelt, A., *Startle modification*, United Kingdom: Cambridge University Press.

Franks, R., Adler, L., Waldo, M., Alpert, J. y Freedman, R., 1983. Neurophysiological studies of sensory gating in mania, comparison with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 18, 989-1005.

Freedman, R., Adler, L., Gerhardt, G., Waldo, M., Baker, N., Rose, G., Drebing, C., Nagamoto, H., Bickford-Wimer, P. y Franks, R., 1987. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 669-678.

Freedman, R., Adler, L., Myles-Worsley, M., Nagamoto, H., Miller, C., Kisley, M., McRae, K., Cawthra, E. y Waldo, M., 1996. Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1114-1121.

Freedman, R., Adler, L., Nagamoto, T., Waldo, M., 1998. Selection of digital filtering parameters and P50 amplitude. *Society of Biological Psychiatry*, 43, 921-922.

Freedman, R., Adler, L., Olincy, A., Waldo, M., Ross, R., Stevens, K. y Leonard, S., 2002. Input dysfunction, schizotypy, and genetic models of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 54, 25-32.

Freedman, R., Adler, L., Waldo, M., Pachtman, E. y Franks, R., 1983. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biological Psychiatry*, 18, 537-551.

Freedman, R., Waldo, M., Bickford-Winner, P. y Nagamoto, H., 1991. Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 4, 233-243.

Fruhstorfer, H., Soveri, P. y Jarvilehto, T., 1970. Short-term habituation of the auditory evoked response in man. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 28, 153-159.

Fuerst, D., Gallinat, J. y Boutros, N., 2007. Range of sensory gating values and test-retest reliability in normal subjects. *Psychophysiology*, 44, 620-626.

García-Anaya, M., Apiquian, R. y Fresán, A., 2006. Filtrado sensorial y P50: implicaciones para la neurobiología de la esquizofrenia. *Salud Mental*, 29 (1), 64-70.

Ghisolfi, E., Heldt, E., Zanardo, A. P., Strim�ter Jr., I., Prokopiuk, A., Becker, J., Cordioli, A., Manfro, G. y Lara, D., 2006. P50 sensory gating in panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 535–540.

Ghisolfi, E., Margis, R., Becker, J., Zanardo, A. P., Strim�ter Jr., I. y Lara, D., 2004. Impaired P50 sensory gating in post-traumatic stress disorder secondary to urban violence. *International Journal of Psychophysiology*, 51, 209-214.

Gjini, K., Arfken, C. y Boutros, N., 2010. Relationships between sensory “gating out” and sensory “gating in” of auditory evoked potentials in schizophrenia: A pilot study. *Schizophrenia Research*, 121, 139–145.

Gjini, K., Burroughs, S., Boutros, N., 2011. Relevance of attention in auditory sensory gating paradigms in schizophrenia: A pilot study. *Journal of Psychophysiology*, 25(2), 60-66.

Gmehlin, D., Kreisel, S., Bachmann, S., Weisbrod, M. y Thomas, C., 2011. Age effects on preattentive and early attentive auditory processing of redundant stimuli: is sensory gating affected by physiological aging? *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 664 (10), 1043-1053.

Griffith, J., Hoffer, L., Adler, L., Zerbe, G. y Freedman, R., 1995. Effects of sound intensity on a midlatency evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. *Psychophysiology*, 32, 460-466.

Grunwald, T., Boutros, N., Pezer, N., Oertzen, J., Fernández, G., Schaller, C. y Elger, C., 2003. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biological Psychiatry*, 53, 511-519.

Guérit, J.-M., 1991. *Les potentiels évoqués*, Paris : Masson, 2^a ed., 1993.

Guterman, Y., Josiassen, R. y Bashore, T., 1992. Attentional influence on the P50 component of the auditory event-related brain potential. *International Journal of Psychophysiology*, 12 (2), 197-209.

Hall, M., Schulze, K., Rijdsdijl, F., Picchioni, M., Ettinger, U., Bramon, E., Freedman, R., Murray, R. y Shan, P., 2006. Heritability and reliability of P300, P50 and duration Mismatch Negativity. *Behavior Genetics*, 36, 845-857.

Hashimoto, T., Shimizu, E., Koike, K., Orita, Y., Suzuki, T., Kanahara, N., Matsuzawa, D., Fukami, G., Miyatake, R., Shinoda, N., Fujisaki, M., Shirayama, Y., Hashimoto, K. y Iyo, M., 2008. Deficits in auditory P50 inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 288 –296.

Henkin, Y., Feinholz, M., Arie, M. y Bar-Haim, Y., 2010. P50 Suppression in Children with Selective Mutism: a Preliminary Report. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 38, 43-48.

Herrmann, M., Jacob, C., Unterecker, S. y Fallgatter, A., 2003. Reduced response-inhibition in obsessive-compulsive disorder measured with topographic evoked potential mapping. *Psychiatry Research*, 120, 265-71.

Hermann, C., Ziegler, S., Birbaumer, N. y Flor, H., 2002. Psychophysiological and subjective indicators of aversive Pavlovian conditioning in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 52, 328–337.

Hetrick, W., Sandman, C., Bunney, W., Jin, Y., Potkin, S. y White, M., 1996. Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biological Psychiatry*, 39, 51-58.

Hillyard, S. y Kutas, M., 2002. Event-related potentials and magnetic fields in the human brain. IN Charney, D. S., Coyle, J., Davis, K., Nemeroff, C. (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, Cap. 32, 427–445

Hillyard, S. y Picton, T., 1987. Electrophysiology of cognition IN *Handbook of Physiology*, American Physiological Society, 519-583.

Hirano, Y., Hirano, S., Maekawa, T., Obayashi, C., Oribe, N., Monji, A., Kasai, K., Kanba, S. y Onitsuka, T., 2010. Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: A MEG study. *Schizophrenia Research*, 117, 61–67.

Holstein, D., Vollenweider, F., Jäncke, L., Schopper, C. y Csomor, P., 2010. P50 suppression, prepulse inhibition, and startle reactivity in the same patient cohort suffering from posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, 126, 188–197.

Hong, X., Chan, R., Zhuang, X., Jiang, T., Wan, X., Wang, J., Xiao, B., Zhou, H., Jiang, L. y Weng, B., 2009. Neuroleptic effects on P50 sensory gating in patients with first-episode never-medicated schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108, 151-157.

Horton, J., Millar, A., Labelle, A. y Knott, V., 2011. MMN responsivity to manipulations of frequency and duration deviants in chronic, clozapine-treated schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 126, 202-211.

Hsieh, M., Liu, K., Liu, S., Chiu, M., Hwu, H. y Chen, A., 2004. Memory impairment and auditory evoked potential gating deficit in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 130, 161-169.

Hugdahl, K., 1995. Event-Related Potentials IN *Psychology: the mind-body perspective*, Cambridge: Harvard University Press, Cap. 12, 266-308.

Jansen, B., Hu, L. y Boutros, N., 2010. Auditory evoked potential variability in healthy and schizophrenia subjects. *Clinical Neurophysiology*, 121, 1233-1239.

Jerger, K., Biggins, C. y Fein, G., 1992. P50 suppression is not affected by attentional manipulations. *Biological Psychiatry*, 31, 365-377.

Jessen, F., Fries, T., Kucharski, C., Nishimura, T., Hoenig, K., Maier, W. Falkai, P y Heun, R., 2001. Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 309, 185-188.

Jin, Y., Bunney, W., Sandman, C., Patterson, J., Fleming, K., Moenter, J., Kalali, A., Hetrick, W., Potkin, S., 1998. Is P50 suppression a measure of sensory gating in schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 43, 873-878.

Johannesen, J., Bodkins, M., O'Donnell, B., Shekhar, A. y Hetrick, W., 2008. Perceptual anomalies in schizophrenia co-occur with selective impairments in the gamma frequency component of midlatency auditory ERPs. *Journal of Abnormal Psychology* 117 (1), 106-118.

Johannesen, J., Kieffaber, P., O'Donnell, B., Shekhar, A., Evans, J., Hetrick, W., 2005. Contributions of subtype and spectral frequency analyses to the study of P50 ERP amplitude and suppression in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 78, 269-284.

Kaplan, H., Sadock, B. y Grebb, J., 1997. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. Trad. Dayse Batista. 7ª Ed., Porto Alegre: Artmed.

Karl, A., Malta, L. y Maercker, A., 2006. Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biological Psychology*, 71 (2), 123-147.

Kathmann, N. y Engel, R., 1990. Sensory gating in normals and schizophrenics: a failure to find strong P50 suppression in normals. *Biological Psychiatry*, 27, 1216–1226.

Kayser, J. y Tenke, C., 2003. Optimizing PCA methodology for ERP component identification and measurement: theoretical rationale and empirical evaluation. *Clinical Neurophysiology*, 114, 2307–2325.

Kho, K., Verkes, R., Eling, P., Zwarts, M., Ellenbroek, B. y Luijtelar, E., 2003. P50 gating is not affected by selective attention. *Journal of Psychophysiology*, 17 (1), 23-29.

Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Ross, D. E. y Carpenter Jr, W. T., 2001. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 165–171.

Kisley, M., Noecker, T. y Guinther, P., 2004. Comparison of sensory gating to mismatch negativity and self-reported perceptual phenomena in healthy adults. *Psychophysiology*, 41, 604-612.

Knight, R., Staines, W., Swick, D. y Chao, L., 1999. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychologica*, 101, 159-178.

Knott, V., Fisher, D. y Millar, A., 2010a. Differential effects of nicotine on P50 amplitude, its gating, and their neural sources in low and high suppressors. *Neuroscience*, 170, 816-826.

Knott, V., Millar, A., Fisher, D. y Albert, P., 2010b. Effects of nicotine on the amplitude and gating of the auditory P50 and its influence by dopamine d2 receptor gene polymorphism. *Neuroscience*, 166, 145-156.

Koike, K., Hashimoto, K., Takai, N., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Nakazato, M., Freedman, R., 2005. Tropisetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 76 (1), 67-72.

Korzyukov, O., Pflieger, M., Wagner, M., Bowyer, S., Rosburg, T., Sundaresan, K., Elger, C. y Boutros, N., 2007. Generators of the intracranial P50 response in auditory sensory gating. *NeuroImage*. 35, 814-826.

Kumari, V., Soni, W., Mathew, V. y Sharma, T., 2000. Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms, and medication. *Archives of General Psychiatry*, 57, 609-614.

Kurayama, T., Nakazawa, K., Matsuzawa, D., Yoshida, S., Nanbu, M., Suto, C. y Shimizu, E., 2009. Alterations of auditory P50 suppression in human fear conditioning and extinction. *Biological Psychiatry*, 65, 495-502.

Kurthen, M., Trautner, P., Rosburg, T., Grinwald, T., Dietl, T., Kühn, K.-U., Schaller, C., Elger, C., Urbach, H., Elisevich, K. y Boutros, N., 2007. Towards a functional topography of sensory gating areas: Invasive P50 recording and electrical stimulation mapping in epilepsy surgery candidates. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 155, 121-133.

Lamberti, J., Schwarzkopf, S., Boutros, N., Crilly, J. y Martin, R., 1993. Within-session changes in sensory gating assessed by P50 evoked potentials in normal subjects. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 17, 781-791.

Light, G. y Braff, D., 2001. Measuring P50 suppression and prepulse inhibition in a single recording session. *The American Journal of Psychiatry*, 158 (12), 2066-2068.

Light, G., Geyer, M., Clementz, B., Cadenhead, K. y Braff, D., 2000. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *American Journal of Psychiatry*, 157 (5), 767-771.

Light, G., Malaspina, D., Geyer, M., Luber, B., Coleman, E., Sackeim, H. y Braff, D., 1999. Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects. *Biological Psychiatry*, 46, 990-996.

Lijffijt, M., Lane, S., Meier, S., Boutros, N., Burroughs, S., Steinberg, J., Moeller, G. y Swann, A., 2009a. P50, N100, and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology*, 46, 1059-1068.

Lijffijt, M., Moeller, G., Boutros, N., Steinberg, J., Meier, S., Lane, S. y Swann, A., 2009b. Diminished P50, N100 and P200 auditory sensory gating in bipolar I disorder. *Psychiatry Research*, 167(3), 191-201.

Mackeprang, T., Kristiansen, K. y Glenthøj, B., 2002. Effects of antipsychotics on prepulse inhibition of the startle response in drug-naïve schizophrenic patients. *Society of Biological Psychiatry*, 52, 863-873.

Maher, B., McKean, K. y McLaughlin, B., 1966. Studies in psychotic language IN Stone, P. (Eds.) *The general inquirer: a computer approach to content analysis*. Boston, MA: MIT Press.

Marco, J., Fuentemilla, L. y Grau, C., 2005. Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics. *Neuroscience Letters*, 375, 174-177.

Martin-Loeches, M., Muñoz, F., Hinojosa, J. A., Molina, V. y Pozo, M.A., 2001. El componente P300 de los potenciales evocados en la valoración de la esquizofrenia: nuevas evidencias y visiones de futuro. *Revista de Neurología*, 32 (3), 250-258.

Mazhari, S., Price, G., Waters, F., Dragović, M. y Jablensky, A., 2011. Evidence of abnormalities in mid-latency auditory evoked responses (MLAER) in cognitive subtypes of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 187 (3), 317-23.

McGhie, A. y Chapman, J., 1961. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology*, 34, 103-116.

Metzger, L. J., Carson, M. A., Paulus, L. A., Lasko, N. B., Paige, S. R., Pitman, R. K. y Orr, S. P., 2002. Event-related potentials to auditory stimuli in female Vietnam nurse veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychophysiology*, 39, 46-63.

Michael, T., Blechert, J., Vriends, N., Margraf, J. y Wilhelm, F. H., 2007. Fear conditioning in panic disorder: Enhanced resistance to extinction. *Journal of Abnormal Psychology*, 116, 612-617.

Michie, P., 2001. What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *International Journal of Psychophysiology*, 42, 177-194.

Michie, P., Budd, T., Todd, J., Rock, D., Wichmann, H., Box, J. y Jablensky, A., 2000. Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*. 111, 1054-1065.

Michie, P., Innes-Brown, H., Todd, J. y Jablensky, A., 2002. Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 52 (7), 749-758.

Miller, C. y Freedman, R., 1995. The activity of hippocampal interneurons and pyramidal cells during the response of the hippocampus to repeated auditory stimulation, *Neuroscience*, 69, 371-381.

Milovan, D., Baribeau, J., Roth, R. y Stip, E., 2004. ERP study of pre-attentive auditory processing in treatment-refractory schizophrenia. *Brain and Cognition*, 55, 355-357.

Mitzdorf, U., 1986. The physiological causes of VEP: current source density analysis of electrically and visually evoked potentials IN Cracco, R. y Bodis-Wollner I. (Eds.), *Evoked potentials: frontiers of clinical neuroscience*, 3, 141-154. New York: Alan R. Liss.

Moxon, K., Gerhardt, G., Bickford, P., Austin, K., Rose, G., Woodward, D. y Adler, L., 1999. Multiple single units and population responses during inhibitory gating of hippocampal auditory response in freely-moving rats. *Brain Research*, 17, 75-85.

Myles-Worsley, M., Coon, H., Byerley, W., Waldo, M., Young, D. y Freedman, R., 1996. Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. *Biological Psychiatry*, 39, 289-295.

Myles-Worsley, M., Ord, L., Blailes, F., Ngiralmu, H. y Freedman, R., 2004. P50 sensory gating in adolescents of a Pacific island isolate with elevated risk for schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 55, 663-667.

Näätänen, R., 1990. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral and brain sciences*, 13, 201-288.

Näätänen, R., 1992. *Attention and brain function*. Hillsdale, New Jersey, ed.: Lawrence Erlbaum Associates.

Näätänen, R., 1995. The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear*, 16, 105-110.

Näätänen, R., Gaillard, A. y Mäntyrälo, S., 1978, Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42, 313-329.

Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T y Alho, K., 2007. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2544-2590.

Nagamoto, H., Adler, L., Hea, R., Griffith, J. y cols., 1996. Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biological Psychiatry*, 40 (3), 181-188.

Nagamoto, H., Adler, L., McRae, K., Huett, P. y cols., 1999. Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenyglycol. *Neuropsychobiology*, 39(1), 10-17.

Nagamoto, H., Adler, L., Waldo, M. y Freedman, R., 1989. Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biological Psychiatry*, 25 (5), 549-561.

Nagamoto, H., Adler, L., Waldo, M., Griffith, J. y Freedman, R., 1991. Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls: effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophrenia Research*, 4 (1), 31-40.

Nanbu, M., Kurayama, T., Nakazawa, K., Matsuzawa, D., Komiya, Z., Haraguchi, T., Ogura, H., Hashimoto, T., Yoshida, S., Iyo, M. y Shimizu, E., 2010. Impaired P50 suppression in fear extinction in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34, 317-322.

Neylan, T., Fletcher, D., Lenoci, M., McCallin, K., Weiss, D., Schoenfeld, F., Marbar, C. y Fein, G., 1999. Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder: reduced auditory P50 suppression in combat veterans. *Biological Psychiatry*, 46, 1656-1664.

Ninomiya, H., Sato, E., Onitsuka, T., Hayashida, T. y Tashiro, N., 2000. Auditory P50 obtained with a repetitive stimulus paradigm shows suppression to high-intensity tones. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 54, 493-497.

Okada, T y Nakai, T., 2003. Silent fMRI acquisition methods for large acoustic noise during scan. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2 (4); 181-187.

Olincy, A., Braff, D., Adler, L., Cadenhead, K., Calkins, M., Dobie, D., Green, M., Greenwood, T., Gur, R., Gur, R., Light, G., Mintz, J., Nuechterlein, K., Radant, A., Schork, N., Seidman, L., Siever, L., Silverman, J., Stone, W., Swerdlow, N., Tsuang, D., Tsuang, M., Turetsky, B., Wagner, B. y Freedman, R., 2010. Inhibition of the P50 cerebral evoked response to repeated auditory stimuli: Results from the Consortium on Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 119, 175–182.

Olincy, A. y Martin, L., 2005. Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 162 (1), 43-49.

Olincy, A., Ross, R., Harris, J., Young, D., McAndrews M., Cawthra, E., McRae, K., Sullivan, B., Adler, L. y Freedman, R., 2000. The P50 Auditory Event- Evoked Potential in Adult Attention-Deficit Disorder: Comparison with Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47, 969-977.

Oranje, B., Berckel, B., Kemmer, C., Ree, J., Kahn, R. y Verbaten, M., 1999. P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex in humans: a correlational study. *Society of Biological Psychiatry*, 45, 883-890.

Patterson, J., Hetrick, W., Boutros, N., Jin, Y., Sandman, C., Stern, H., Potkin, S. y Bunney Jr., W., 2008. P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Research*, 158 (2), 226–247.

Payne, R., Mattussek, P. y George, E., 1959. An experimental study of schizophrenic thought disorder, *Journal of Mental Science*, 105, 440.

Pereira, J., Reis, A. y Magalhães, Z., 2003. Neuroanatomia funcional: anatomia das áreas activáveis nos usuais paradigmas em ressonância magnética funcional. *Acta médica portuguesa*. 16, 107-116.

Perrin, F., 2001. *Etudes electrophysiologiques de la discrimination semantique pendant le sommeil*. Tesis doctoral. Université Claude Bernard Lyon 1. Lyon.

Picton, T., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S., Johnson, R., Miller, G., Ritter, W., Ruchkin, D., Rugg, M. y Taylor, M., 2000. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37, 127-152.

Picton, T., Hillyard, S. y Krauz, H., 1974. Human auditory evoked potentials: evaluation of components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36, 179-190.

Picton, T. y Smith, A., 1978. The practice of evoked potentials audiometry. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 11, 263-282.

Pitkanen, A., 2000. Connectivity of the rat amygdaloid complex IN Aggleton, J. (Ed.), *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunctions*, Wiley-Liss, New York, 1-66.

Potter, D., Summerfelt, A., Gold, J. y Buchanan, R., 2006. Review of Clinical Correlates of P50 Sensory Gating Abnormalities in Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 692-700.

Quinn, G. y Keough, M., 2002. *Experimental design and data analysis for Biologists*. New York: Cambridge University Press.

Regan, D., 1989. *Human brain electrophysiology*. New York: Elsevier.

Rentzsch, J., Jockers-Scherübl, M., Boutros, N. Y Gallinat, J., 2008. Test-retest reliability of P50, N100 and P200 auditory sensory gating in healthy subjects. *International Journal of Psychophysiology*, 67, 81-90.

Ringel, T., Heidrich, A., Jacob, C., Pfuhlmann, B., Stoeber, G. y Fallgatter, A., 2004. Sensory gating deficit in a subtype of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 125, 237-245.

Rosburg, T., Boutros, N. y Ford, J., 2008a. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia – A critical review. *Psychiatry Research*, 161, 259-274.

Rosburg, T., Trautner, P., Elger, C. y Kurthen, M., 2009. Attention effects on sensory gating – Intracranial and scalp recordings. *Neuroimage*, 48, 554-563.

Rosburg, T., Trautner, P., Korzyukov, O., Boutros, n., Schaller, C., Elger, C. y Kurthen, M., 2004. Short-term habituation of the intracranially recorded auditory evoked potentials P50 and N100. *Neuroscience Letters*, 372, 245-249.

Rosburg, T., Trautner, P., Ludowig, E., Helmstaedter, C., Bien, C., Elger, C. y Boutros, N., 2008b. Sensory gating in epilepsy – Effects of the lateralization of hippocampal sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1310–1319.

Sánchez-Morla, E. M., Garcia-Jimenez, M. A., Barabash, A., Martinez-Vizcaino, V., Mena, J., Cabranes-Díaz, J. A., Baca-Baldomero, E. y Santos, J. L., 2008. P50 sensory gating deficit is a common marker of vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 177, 313-318.

Sánchez-Morla, E. M., Santos, J. L., Aparicio, A., Garcia-Jimenez, M. A., Villanueva, C., Martinez-Vizcaino, V. y Arango, C., 2009. Antipsychotic effects on auditory sensory gating in schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology*, 19, 905-909.

Santos, J. L., Sánchez-Morla, E. M., Aparicio, A., Garcia-Jimenez, M. A., Villanueva, C., Martinez-Vizcaino, V. y Arango, C., 2010. P50 gating in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 119, 183-190.

Schwarzkopf, S., Lamberti, J. y Smith, D., 1993. Concurrent assessment of acoustic startle and auditory P50 evoked potential measures of sensory inhibition. *Biological Psychiatry*, 33, 815-828.

Shan, J-C., Hsieh, M., Liu, C-M., Chiu, M-J., Jaw, F-S. y Hwu, H-G., 2010. More evidence to support the role of S2 in P50 studies. *Schizophrenia Research*, 122, 270–272.

Siegel, C., Waldo, M., Mizner, G., Adler, L. y Freedman, R., 1984. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory responses. *Archives of General Psychiatry*, 41, 607-612.

Smith, D., Boutros, N. y Schwarzkopf, S., 1994. Reliability of P50 auditory event-related potential indices of sensory gating. *Psychophysiology*, 31, 495-502.

Stein Dan, J., 2002. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 360, 397-405.

Schulze, K., Hall M., McDonald, C., Marshall, N., Walshe, M., Murray, R. y Bramon, E., 2007. P50 auditory evoked potential suppression in bipolar disorder patients with psychotic features and their unaffected relatives. *Biological Psychiatry*, 62, 121-128.

Swerdlow, N., Auerback, p., Monroe, S., Hartston, H., Geyer, M. y Braff, D., 1993. Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biological Psychiatry*, 34, 253-260.

Swerdlow, N., Bakshi, V., Waikar, M., Taaid, N. y Geyer, M., 1998. Seroquel, clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats. *Psychopharmacology*, 140, 75-80.

Swerdlow, N., Caine, S., Braff, D. y Geyer, M., 1992. The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *Journal of Psychopharmacology*, 6, 176-190.

Swerdlow, N., Karban, B., Ploum, Y., Sharp, R., Geyer, M. y Eastvold, A., 2001. Tactile prepulse inhibition of startle in children with Tourette's syndrome in search of an fMRI-friendly startle paradigm. *Biological Psychiatry*, 50, 578-585.

Thoma, R., Hanlon, F., Moses, S., Edgar, J., Huang, M., Weisend, M., Irwin, J., Sherwood, A., Paulson, K., Bustillo, J., Adler, L., Miller, G. y Cañive, J., 2003. Lateralization of auditory sensory gating and neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160 (9), 1595-1605.

Thomas, C., Von Berg, I., Rupp, A., Seidl, U., Schröder, J., Roesch-Ely, D., Kreisel, S., Mundt, C. y Weisbrod, M., 2010. P50 gating deficit in Alzheimer dementia correlates to frontal neuropsychological function. *Neurobiology of Aging*, 31, 416-424.

Tregellas, J., Davalos, D., Rojas, D., Waldo, M., Gibson, L., Wylie, K., Du, Y. y Freedman, R., 2007. Increased hemodynamic response in the hippocampus, thalamus and prefrontal cortex during abnormal sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 92, 262–272.

Uc, E., Skinner, R., Rodnitzky, R. y Garcia-Rill, E., 2003. The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 212, 1-5.

Volkov, I. y Galazyuk, A., 1992. Peculiarities of inhibition in cat auditory cortex neurons evoked by tonal stimuli of various durations. *Experimental Brain Research*, 91 (1), 115-120.

Waldo, M., Carey, G., Myles-Worsley, M., Cawthra, E. y cols., 1991. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Research*, 39, 257-268.

Wan, L., Crawford, H. y Boutros, N., 2006. P50 sensory gating: impact of high vs. low schizotypal personality and smoking status. *International Journal of Psychophysiology*, 60, 1-9.

Wang, Y., Fang, Y., Chen, X., Chen, J., Wu, Z., Yuan, C., Yi, Z., Hong, W., Zhang, C. y Cao, L., 2009. A follow-up study on features of sensory gating P50 in treatment-resistant depression patients. *Chinese Medical Journal*, 122 (24), 2956-2960.

Weate, S., Moore, J. y Drake, M., 1995. Effect of frontal and temporal seizure foci on P50 auditory evoked potentials. *Clinical Electroencephalography*, 26, 214-218.

White, P., Kanazawa, A. y Yee, C., 2005. Gender and suppression of mid-latency ERP components during stress. *Psychophysiology*, 42, 720-725.

White, P. y Yee, C., 1997. Effects of attentional and stressor manipulations on the P50 gating response. *Psychophysiology*, 34, 703-711.

Wilde, O., Bour, L., Dingemans, P., Koelman, J. y Linszen, D., 2007. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: Differences in methodology between research groups. *Schizophrenia Research*, 97, 137–151.

Woods, D. L. y Elmasian, R., 1986. The habituation of event-related potentials to speech sound and tones. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 65, 447–459.

Yee, C., Williams, T., White, P., Nuechterlein, K., Ames, D. y Subotnik, K., 2010. Attentional modulation of the P50 suppression deficit in recent-onset and chronic schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 119 (1), 31-39.

Zhongguo, L., Boqiang, L., Changchun, L., Mengsun, Y. y Wan, M., 2005. Influence of inter-stimulus interval on auditory evoked potentials. *Engineering in Medicine and Biology Society*, 01 (04), 2079-2082.

Zouridakis, G. y Boutros, N., 1992. Stimulus parameter effects on the P50 wave and sensory gating in normals. *Biological Psychiatry*, 32, 8839-841.

12. APÉNDICES

APÉNDICE A – HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Fecha: __/__/__ Hora Inicio: _____ Cód. Sujeto: __ Orden presentación: _____

Nombre y apellido: _____ Sexo: _____

Nacimiento: __/__/__ Tel.: _____ Ocupación: _____

¿Tiene algún problema de oído?

¿Toma alguna clase de medicación? ¿Cuál fue la última vez que tomó alguna?

¿Ha fumado en la última hora?

¿Tiene algún tipo de problema psicológico o psiquiátrico? ¿Cuál?

APÉNDICE B – INVENTARIO DE DOMINANCIA MANUAL DE EDIMBURGO.

Indique sus preferencias en el uso de la mano para las siguientes actividades:

Actividades	¿Que mano prefiere?			¿Usa alguna vez La otra mano?	
	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Escribir	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Dibujar	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Lanzar algo	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Usar tijeras	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Usar el cepillo de dientes	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Usar el cuchillo (sin tenedor)	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Usar una cuchara	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Usar una escoba (mano superior)	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Encender una cerilla	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No
Abrir una caja (la tapa)	☐ Izq.	☐ Der.	☐ Indif.	☐ Sí	☐ No

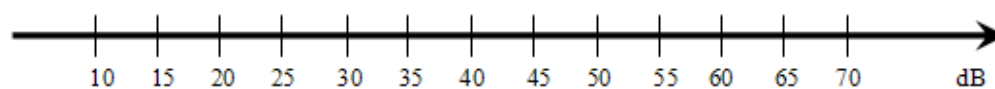
APÉNDICE C – ESCALA PARA DETERMINACIÓN DEL UMBRAL AUDITIVO

Cód. Sujeto: _____

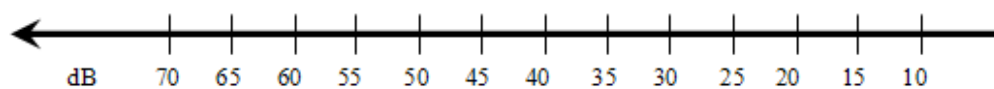
Nombre: _____ Apellidos: _____ Fecha: ____/____/____

1 –

Empieza a oír

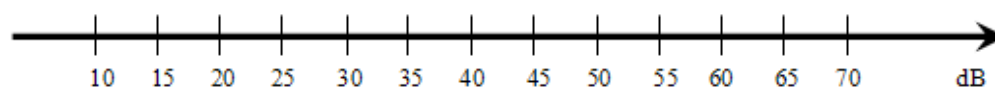


Deja de oír

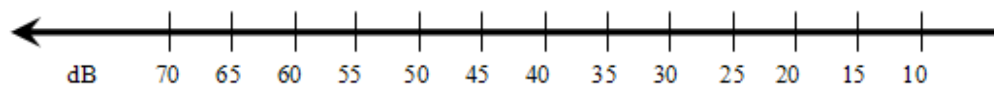


2 –

Empieza a oír

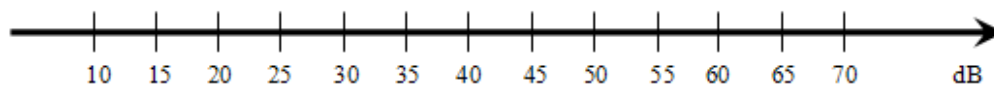


Deja de oír

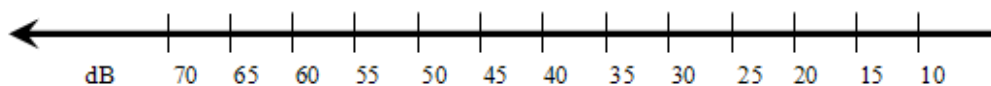


3 –

Empieza a oír



Deja de oír



APÉNDICE D – INVESTIGACIÓN 1 - INSTRUCCIONES SUJETOS

TAREA PAS: SIN RESPUESTA (EN PRIMER PARA TODOS LOS SUJETOS).

A continuación vas a oír una serie de sonidos a través de los auriculares; se presentan en pares, con una separación entre ellos. Tú deberás escucharlos lo más atentamente posible. Es una tarea un poco monótona, por lo que es importante que trates de mantener la atención mientras dure. Debes procurar moverte lo menos posible y no parpadear. Para conseguirlo, puedes mirar hacia la pared, fijando tu mirada en un punto.

ORDEN INT-FRE (SUJETOS CON NÚMERO PAR) Y ORDEN FRE-INT (SUJETOS CON NÚMERO IMPAR). SE CAMBIA EL ORDEN PERO NO LAS INSTRUCCIONES.

TAREA INT: CAMBIA INTENSIDAD, CON RESPUESTA

Ahora te vamos a presentar una serie similar a la anterior, aunque la tarea es un poco distinta. ¿Te fijaste que en algunos de los pares el 2º estímulo era más fuerte (más intenso) que el 1º? Ahora deberás responder, pulsando el botón 4 con tu dedo pulgar derecho, cada vez que detectes que el 2º estímulo del par es diferente (más intenso) que el 1º estímulo del par. ¿Lo entendiste? Igual que antes, debes tratar de estar muy atento/a, procurar moverte lo menos posible y no parpadear (fijando la mirada en un punto).

TAREA FRE: CAMBIA FRECUENCIA, CON RESPUESTA

Ahora te vamos a presentar una serie similar a la primera, aunque la tarea es un poco distinta. ¿Te fijaste que en algunos de los pares el 2º estímulo era más agudo que el 1º. Es decir, a veces sonaba algo así como bip-bop? Ahora deberás responder, pulsando el botón 4 con tu dedo pulgar derecho, cada vez que detectes que el 2º estímulo del par es más agudo que el 1º estímulo del par. ¿Lo entendiste? Igual que antes, debes tratar de estar muy atento/a, procurar moverte lo menos posible y no parpadear (fijando la mirada en un punto).

APÉNDICE E – PROCEDIMIENTO PARA EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (ACP) DE LOS POTENCIALES EVOCADOS.

Para la obtención de los factores se construyó una matriz de datos con los valores de amplitud de todos los sujetos, en todos los estímulos y electrodos de una misma condición. Así pues, el eje “x” contenía el número de puntos equivalente al tiempo del registro (300 puntos para 600 ms registrados) y, el eje “y”, el número de estímulos de una tarea, por el número de sujetos, por el número de electrodos (Figura 51).

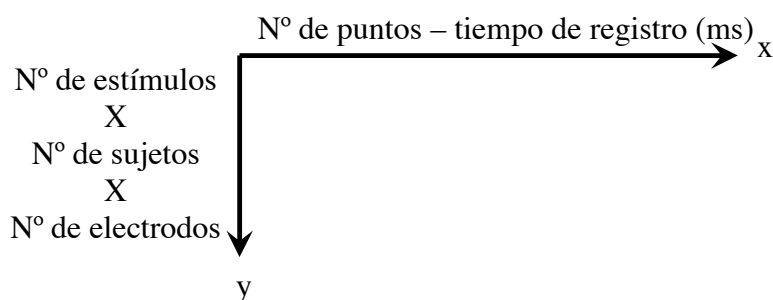


Figura 51 - Esquema de la distribución horizontal y vertical de los datos en el SPSS para el análisis de los principales componentes.

La planilla utilizada para el análisis de componentes principales, para la condición de atención pasiva (PAS), tuvo la disposición vertical (eje “y” de la Figura 51) que se presenta en la Figura 52.

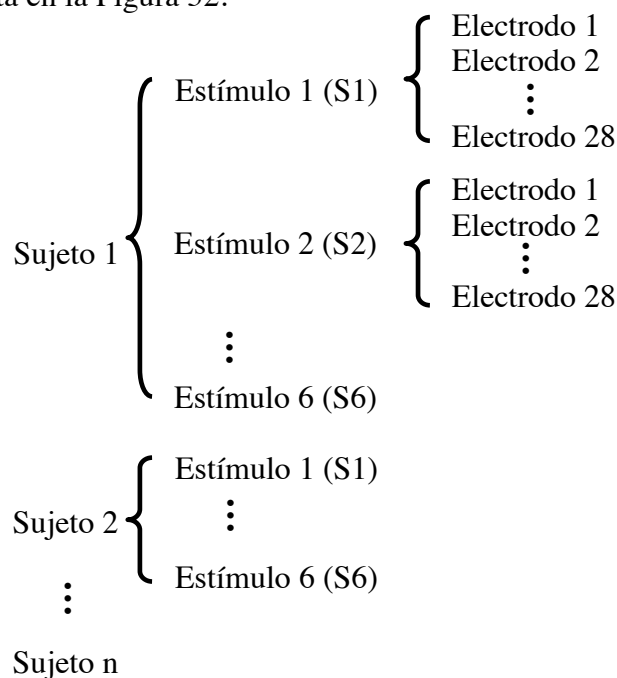


Figura 52 - Disposición vertical de los datos para el análisis de los principales componentes en el SPSS.

A partir de esta matriz de datos en el SPSS, se realizó el análisis factorial considerando el intervalo de latencia 34 a 80 ms, puesto que el componente que nos interesa es P50. Esto equivale a 24 columnas en el eje “x” de la Figura 51. Cada elemento en el eje “y” representa un punto en el espacio del registro. Se analizó la matriz de covarianza utilizando la rotación Promax (autovalores mayores que 1) (Dien, Beal y Berg, 2005) y se solicitó el gráfico de sedimentación. A partir de esos primeros resultados, se seleccionaron los factores que explicasen al menos 10% de la varianza y que juntos explicasen al menos el 50% de la varianza total. Para elegir el/los factor/es que mejor explicase/n la varianza de los datos dentro de la latencia del P50 se consideraron los datos reescalados de la Matriz de Configuración Reescalada (Pattern Matrix – Rescaled).

Para ilustrar el procedimiento, vamos a considerar que un componente tiene una latencia entre 34 y 36 ms. Podremos decir que en nuestros datos tendría dos puntos en el espacio del registro: puntos A e B que equivalen, respectivamente, a los 34 y 36 ms (Tabla 54).

Tabla 54 – Valores para los puntos de latencia A (34 ms) y B (36 ms) en el espacio original.

			Tempo de Registro	
			A= 34 ms	B= 36 ms
Sujeto 1	Estímulo 1	Electrodo 1	1.09	0.47
		Electrodo 2	1.49	0.64
		Electrodo 3	1.02	0.43
		⋮	0.44	0.14
		Electrodo n	1.78	0.83
⋮	Estímulo n		1.32	0.41
			2.01	0.54
			1.61	0.88
			1.18	0.53
			2.13	1.01
Sujeto n			0.63	0.47

A modo ilustrativo, en el eje A y en el eje B de la Figura 53 mostraremos los valores de cada sujeto para cada estímulo y electrodo en un espacio bidimensional. En el caso de nuestra investigación con P50, se trata de un espacio de 24 dimensiones, lo que equivale a un gráfico de 24 ejes que no es posible representar.

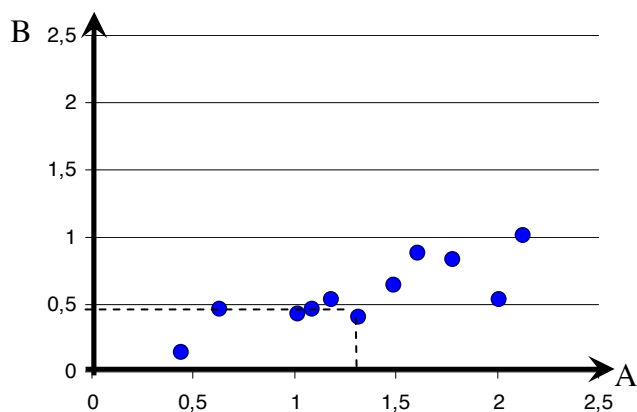


Figura 53 – Proyección ilustrativa de los valores para cada sujeto, estímulo y electrodo en un espacio bidimensional (dos puntos de latencia).

El ACP hace rotar los ejes A y B (un eje para cada espacio de tiempo registrado) intentando encontrar nuevos ejes ortogonales A' y B' (equivalentes al número de ejes originales) que mejor expliquen la varianza de los puntos (Figura 54).

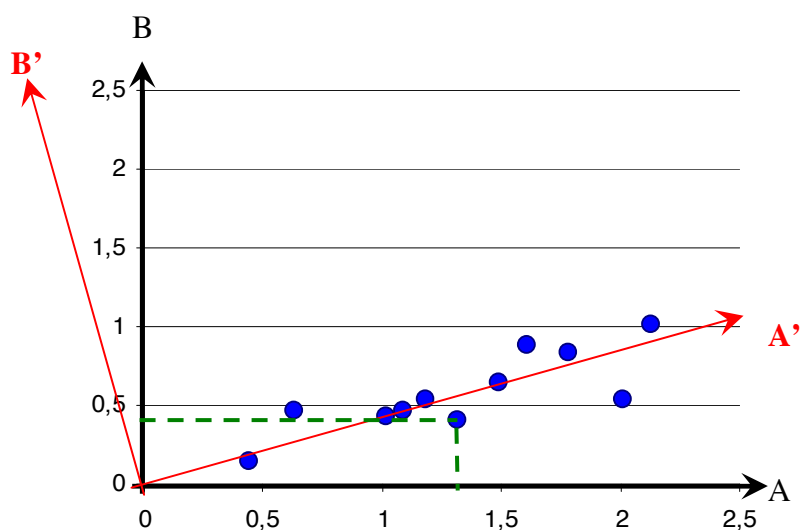


Figura 54 – Rotación ilustrativa de los ejes de cada espacio de tiempo para el análisis de los principales componentes.

A' y B' serán los autovectores o factores encontrados a partir de los análisis de ACP. Los factores A' y B' en si no tienen significado pero permiten decir qué variables son las que mejor explican la varianza de los datos. Eso ayuda en la búsqueda de patrones en series de datos con muchos parámetros.

Como se ha dicho anteriormente, en la presente investigación sólo se han considerado los autovectores que expliquen al menos 10% de la varianza. La presencia de muchos autovectores hizo que se seleccionasen los autovectores que juntos explicasen el 50% de la varianza total. En la Figura 54, se puede observar que el factor A' explica mucho más la varianza de los puntos que el factor B' . Los valores que aparecen para los factores (A' y B') en la Matriz de Configuración Reescalada son las coordenadas de esos factores no rotados (Figura 55). Es decir, es como si cogiésemos el A' normalizado (o reescalado), lo proyectásemos en A y B y después hiciésemos lo mismo para B' . De ese modo, podemos decir que la Matriz de Configuración Reescalada presenta los valores de $X_{A'}$, $Y_{A'}$, $X_{B'}$ y $Y_{B'}$ (Figura 55 y Tabla 55).

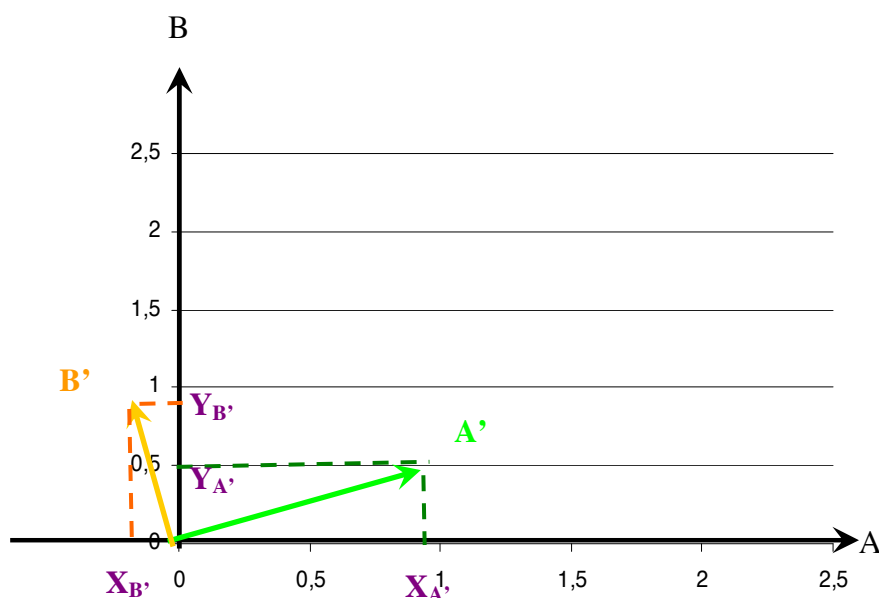


Figura 55 – Proyección de A' y de B' en las coordenadas originales (sin rotación).

Tabla 55 – Matriz de Configuración Reescalada.

Pattern Matrix		
	Rescaled	
	Component	
	A'	B'
A (34)	$X_{A'}$	$X_{B'}$
B (36)	$Y_{A'}$	$Y_{B'}$

Los valores presentes en la Matriz de Configuración Reescalada han sido puestos en una planilla de cálculo y se ha creado un gráfico (Figura 56). El equivalente de esa figura para nuestra investigación de P50 es la Figura 57 que también es ilustrativa. Ese gráfico contiene los factores de proyección de los vectores rotacionados en el espacio original de 24 dimensiones cuando es calculado para P50, que tiene una latencia de 34 ms hasta 80 ms (24 puntos de registro). Los gráficos de los factores obtenidos en esta ventana de latencia se presentan en el Apéndice M.

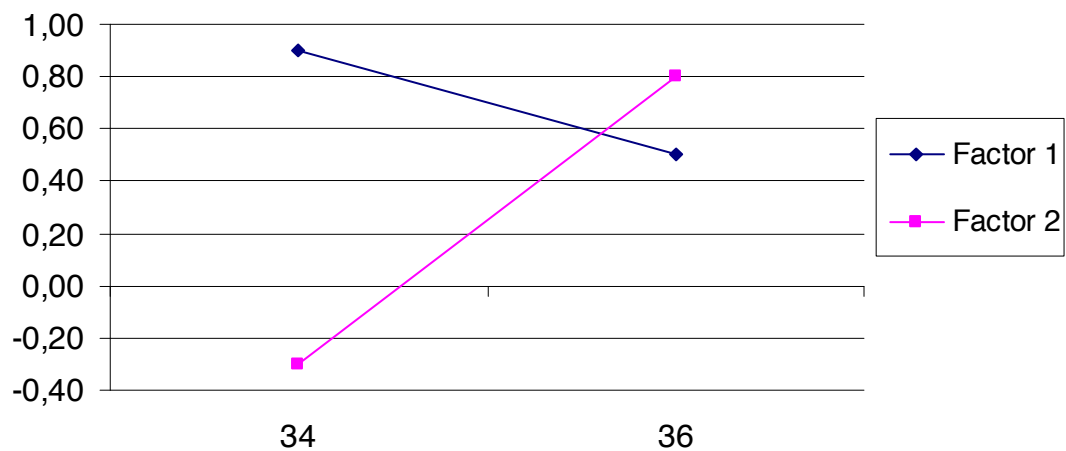


Figura 56 – Gráfico ilustrativo de la proyección de los vectores rotacionados en el espacio original. Factor 1= A' y Factor 2= B'. El número de puntos en "x" equivale al número de ejes sin rotación.

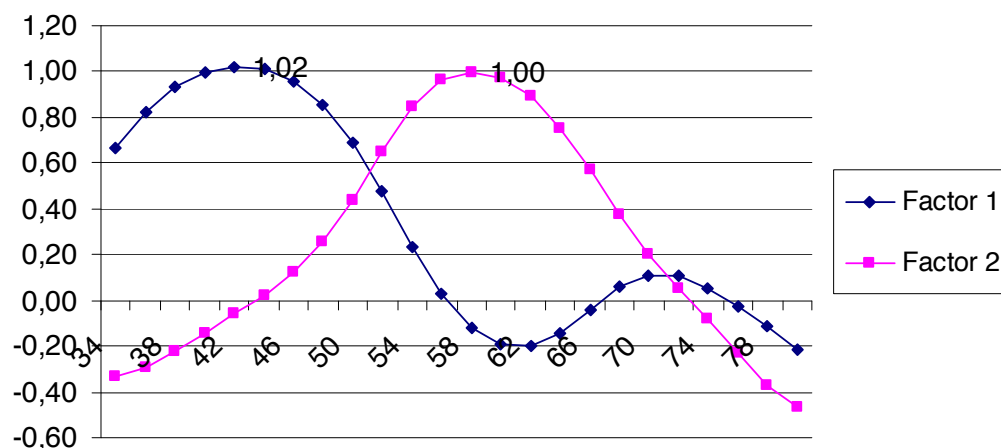


Figura 57 – Gráfico de la proyección de los vectores rotacionados en el espacio original (de la ventana definida para P50).

Factor 1= P50A (más temprano) y Factor 2= P50B (más tardío). El número de puntos en “x” equivale al número de ejes sin rotación (P50 tiene 24 puntos en “x”).

Los gráficos de los factores que explican más de 10% de la varianza que se salvaron en el Apéndice M, son justamente la proyección de los factores o de los vectores rotacionados (A', por ejemplo) en los ejes originales o sin rotación (A y B). Los factores seleccionados representantes del PE estudiado son los que tienen valores de proyección máximos dentro de la latencia definida y que más explican la variabilidad de los datos.

Para definir la latencia del PE utilizando ACP, consideramos el valor máximo del factor(es) seleccionados (Figura 58). Es importante tener claro que en la Figura 58 lo que tenemos es la proyección de los factores en el sistema original. El punto máximo (el punto circulado en rojo en la Figura 58, por ejemplo) indica la latencia (la coordenada original – A, B,...) que más explica la variabilidad de A' que, a su vez, es un eje rotacionado que explica la varianza de los datos originales.

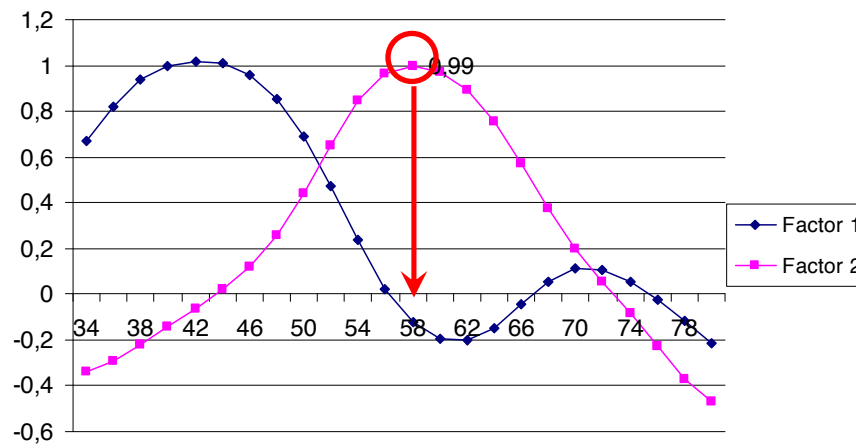


Figura 58 – Latencia del ERP calculado utilizando ACP. Factor 1= P50A y Factor 2= P50B (ilustración de P50).

Los valores de los autovectores que se salvan en la planilla de SPSS – que es con los que se hace los análisis de los datos – son las proyecciones de los puntos en los autovectores o sea, en el sistema rotacionado (Figura 59). Por ejemplo, en la Figura 59, seria el valor del punto azul en el eje A' , o sea, el valor de “ r ”. Son amplitudes que, de hecho, no son del registro, podríamos llamarlas de amplitudes en el espacio de los autovectores, amplitudes de ACP o puntuaciones de factor.

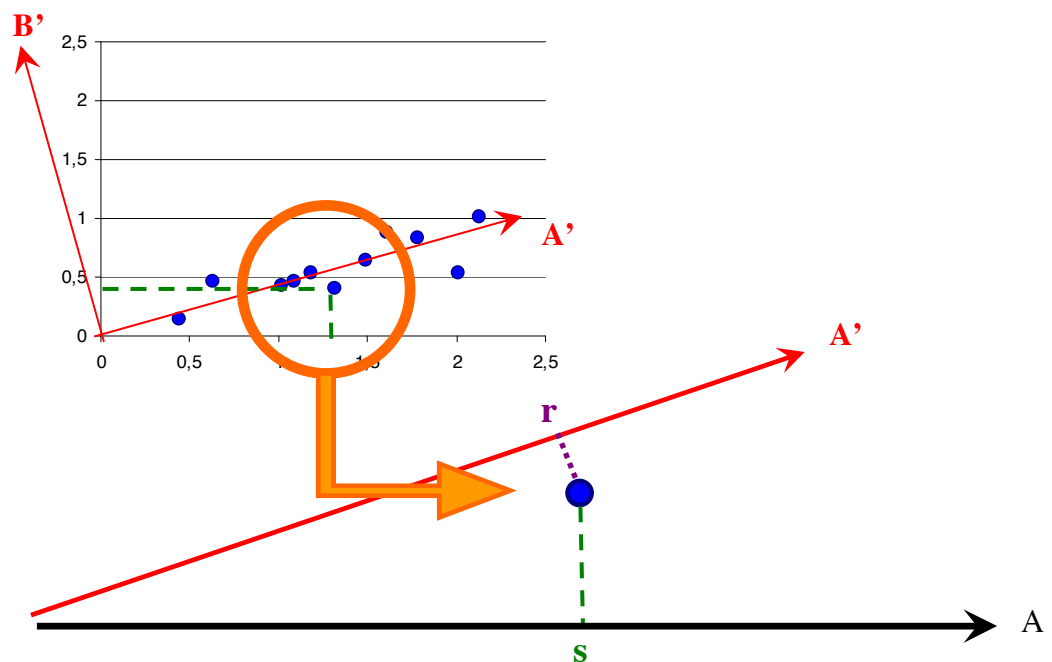
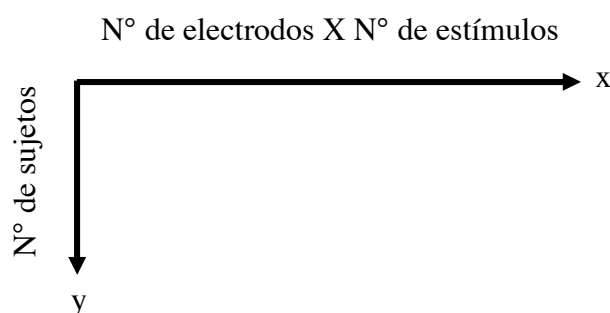


Figura 59 – Ilustración de la proyección de las amplitudes en los autovectores.

Tras elegir que factor(es) equivalía(n) al P50, sus valores fueron salvados en una nueva planilla del SPSS, dispuestos de la siguiente manera:



En esa nueva planilla se han considerado los valores correspondientes a los estímulos de la tarea solo para el electrodo Cz.

En síntesis, en la latencia del ERP seleccionado, se cogen los factores (A', por ejemplo) que explican la varianza de las coordenadas (A, B,...). En seguida, se selecciona los factores que explican al menos 10% de la varianza y que juntos explican 50% de la varianza total. Lo que es utilizado para definir el S1 y el S2, por ejemplo, en ACP son los valores de los puntos originales proyectados en los ejes rotacionados (A' y B').

APÉNDICE F – AMPLITUDES Y LOS GRÁFICOS DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QR, QD Y QX EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.

A continuación se presenta un estudio sobre las correlaciones entre los índices Q a partir de los resultados obtenidos, que pone en evidencia el tipo de relación que existe entre ellos.

Correlaciones observadas a partir de los valores de los índices Q obtenidos para la muestra estudiada

En principio, a partir de nuestros datos, se podría decir que existe una relación lineal entre el Qd y el Qx (Figura 60). Del mismo modo hay dos relaciones diferentes entre Qr y Qx: una lineal para valores absolutos de S1 mayores que S2 y otra no lineal para valores absolutos de S1 menores que S2. En nuestra muestra, cuando el valor absoluto de S1 fue menor que el de S2, la línea de tendencia que mejor se adapta es la curva logarítmica, pero no se puede afirmar que la correlación entre los índices sea de ese tipo (lo que se discutirá a continuación). Además, mientras los valores de Qr presentan una gran variabilidad, los valores de Qx se mantienen estables por su ecuación normalizadora que mantiene valores entre -2 y 2 (Figura 61). Por otro lado, los índices Qr y Qd tienen una relación que no es lineal, lo que se confirma por el valor de R^2 (Figura 62).

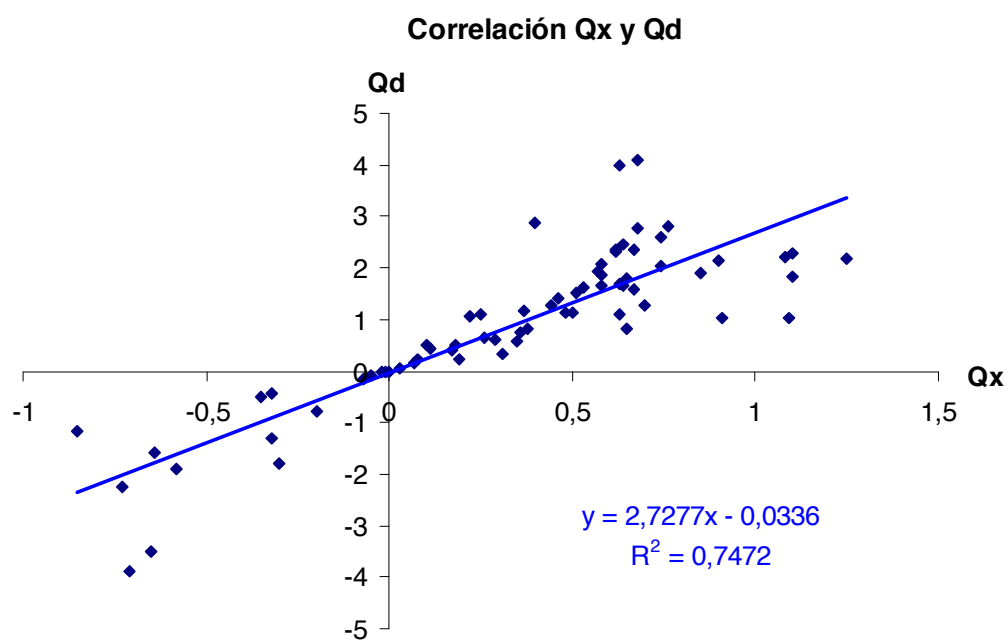


Figura 60 – Gráfico de correlación entre los índices Qd (eje y) y Qx (eje x) calculados para P50 en la condición de atención pasiva (PAS).

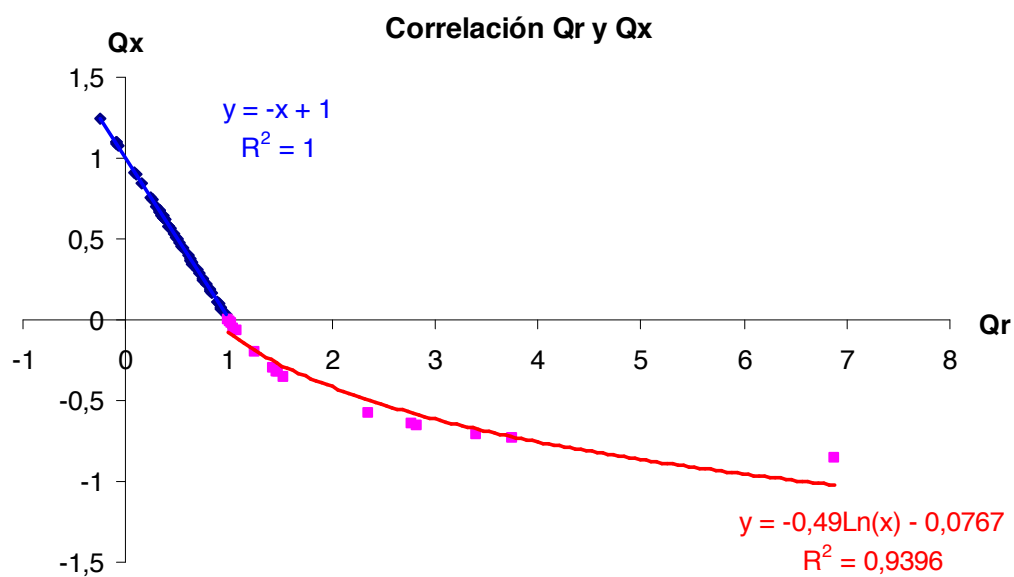


Figura 61 – Gráfico de correlación entre los índices Qx (eje y) y Qr (eje x) calculados para P50 en la condición de atención pasiva (PAS).

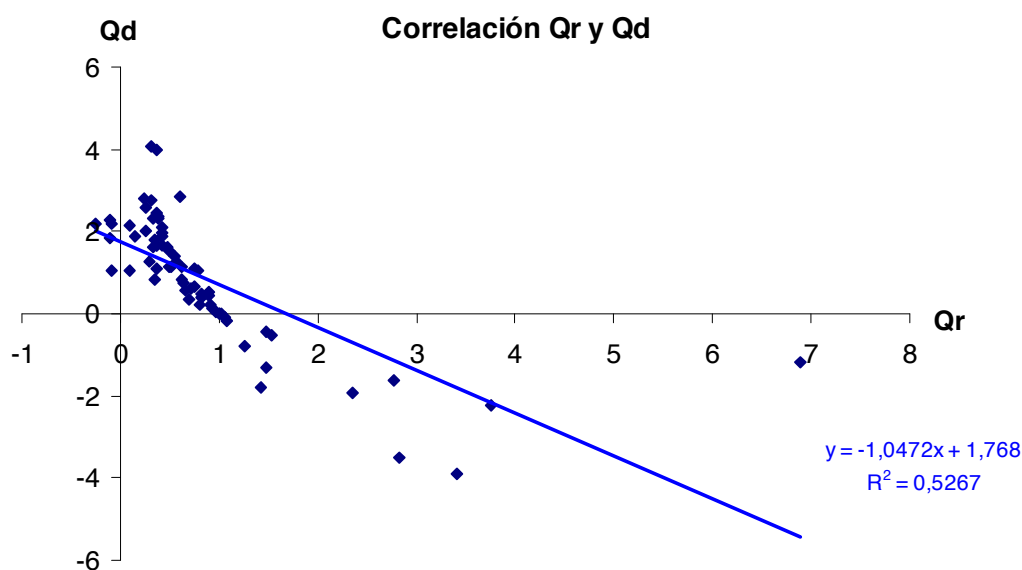


Figura 62 – Gráfico de correlación entre los índices Qd (eje y) y Qr (eje x) calculados para P50 en la condición de atención pasiva (PAS).

Análisis de las correlaciones entre los índices Q

Las Figuras presentadas arriba (Figura 60, Figura 61 y Figura 62) presentan correlaciones para los datos obtenidos con nuestra muestra y eso puede resultar en conclusiones equivocadas, puesto que la estructura algébrica de los índices puede producir otro tipo de correlación. Para comprobar esa afirmación, se calcularon las correlaciones entre los índices Q de las Figuras abajo (Figura 63, Figura 64 y Figura 65) con un rango de valores para varias posibilidades a partir de un S1 entre -4.0 y 4.0 y de un S2 entre -4.0 e 4.0. Se encontró una nube de puntos que representa el espacio de posibilidades de valores de los índices, lo que evidencia que no existe una relación lineal entre Qr, Qd y Qx (excepto para Qr y Qx cuando el valor absoluto de S1 es mayor que el de S2).

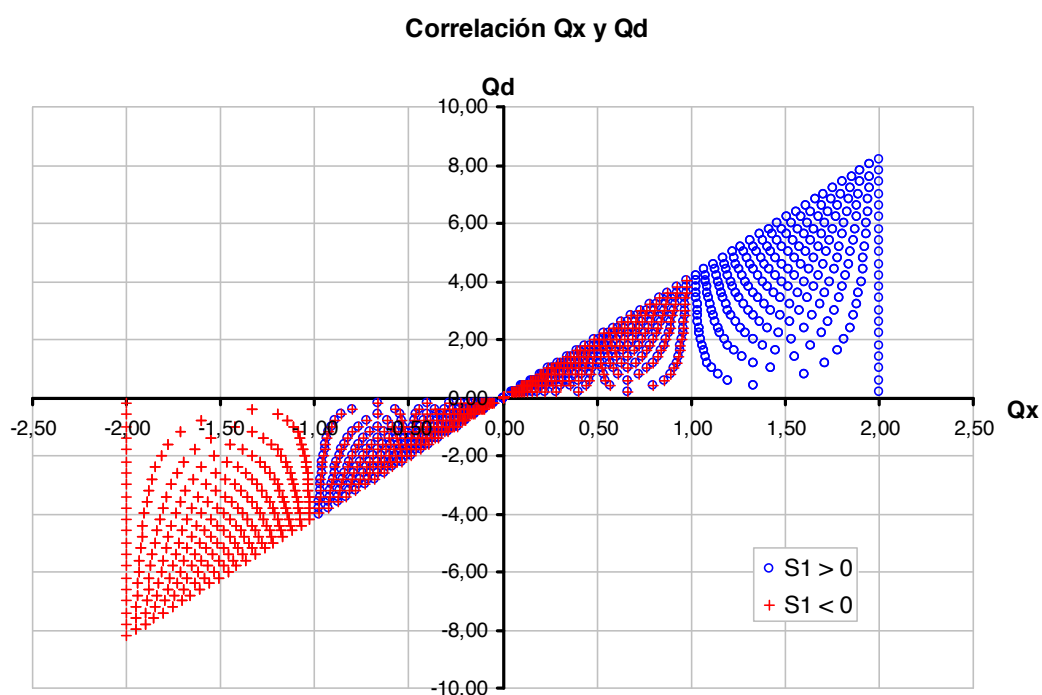


Figura 63 – Gráfico de correlación entre los índices Qd (eje y) y Qx (eje x) calculados para valores hipotéticos del primer y del segundo estímulo.

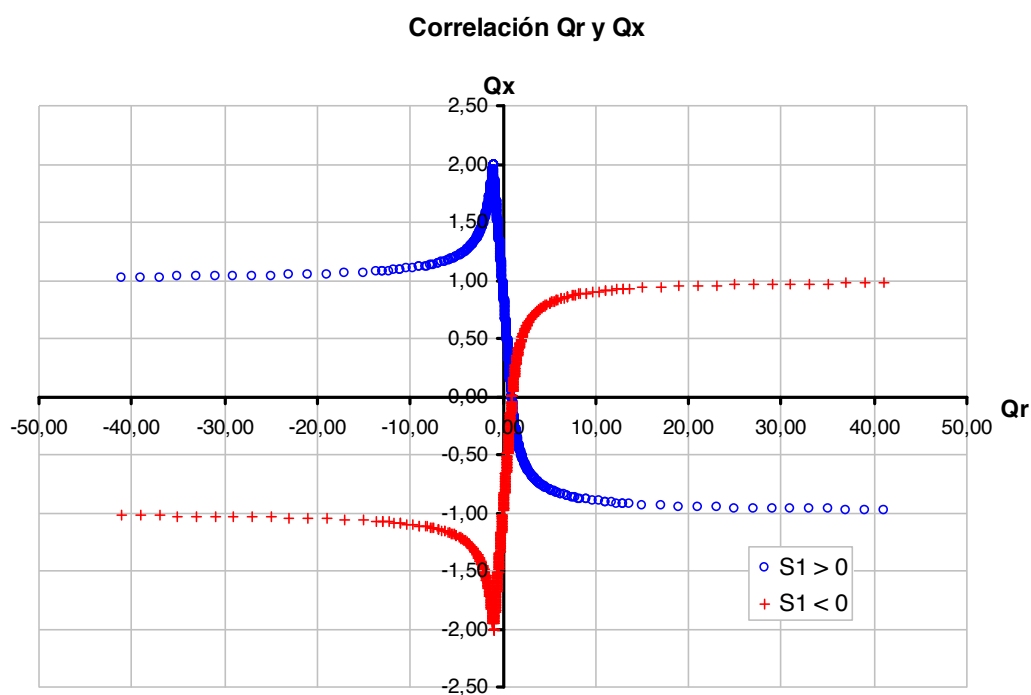


Figura 64 – Gráfico de correlación entre los índices Qx (eje y) y Qr (eje x) calculados para valores hipotéticos del primer y del segundo estímulo para valores de $S1 > 0$ y $S1 < 0$.

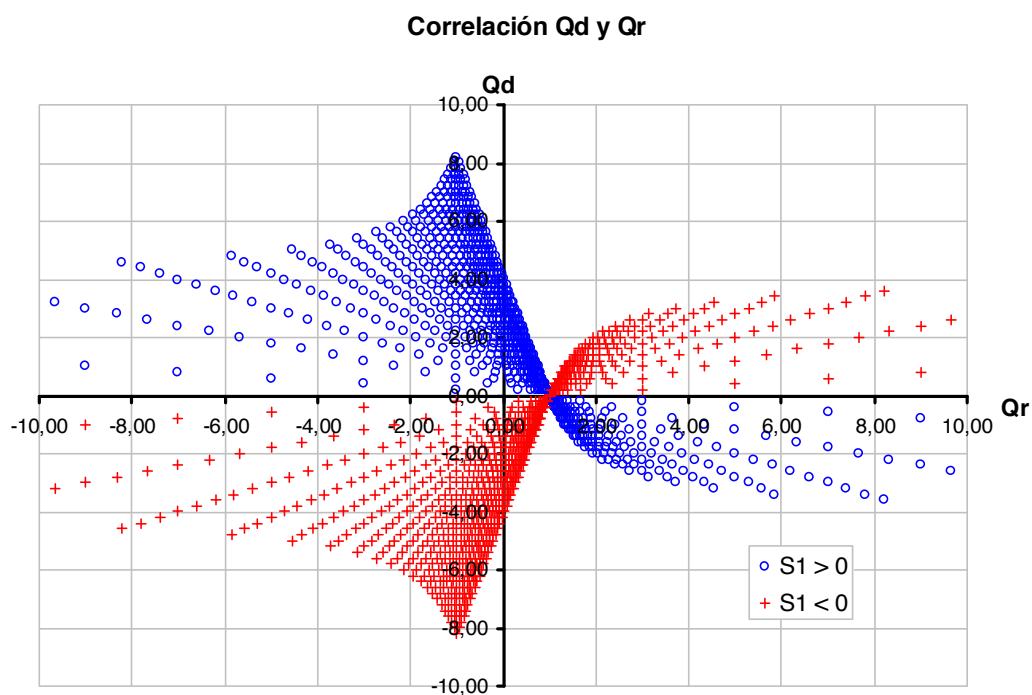


Figura 65 – Gráfico de correlación entre los índices Qd (eje y) y Qr (eje x) calculados para valores hipotéticos del primer y del segundo estímulo para valores de $S1 > 0$ y $S1 < 0$.

APÉNDICE G – GRÁFICO DE DISPERSIÓN DE LAS AMPLITUDES INDIVIDUALES DE P50 PARA CADA SUJETO EN PAS.

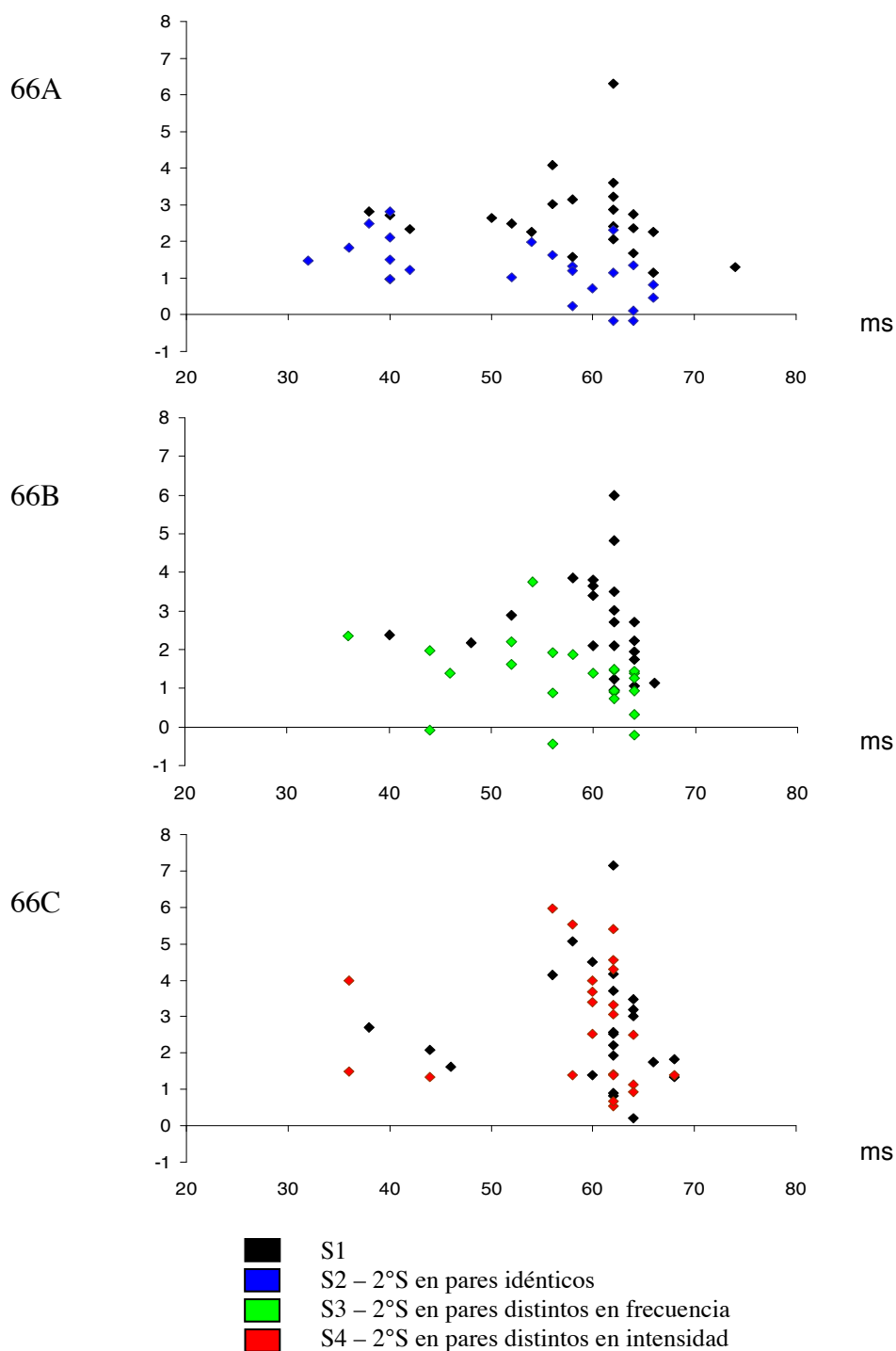
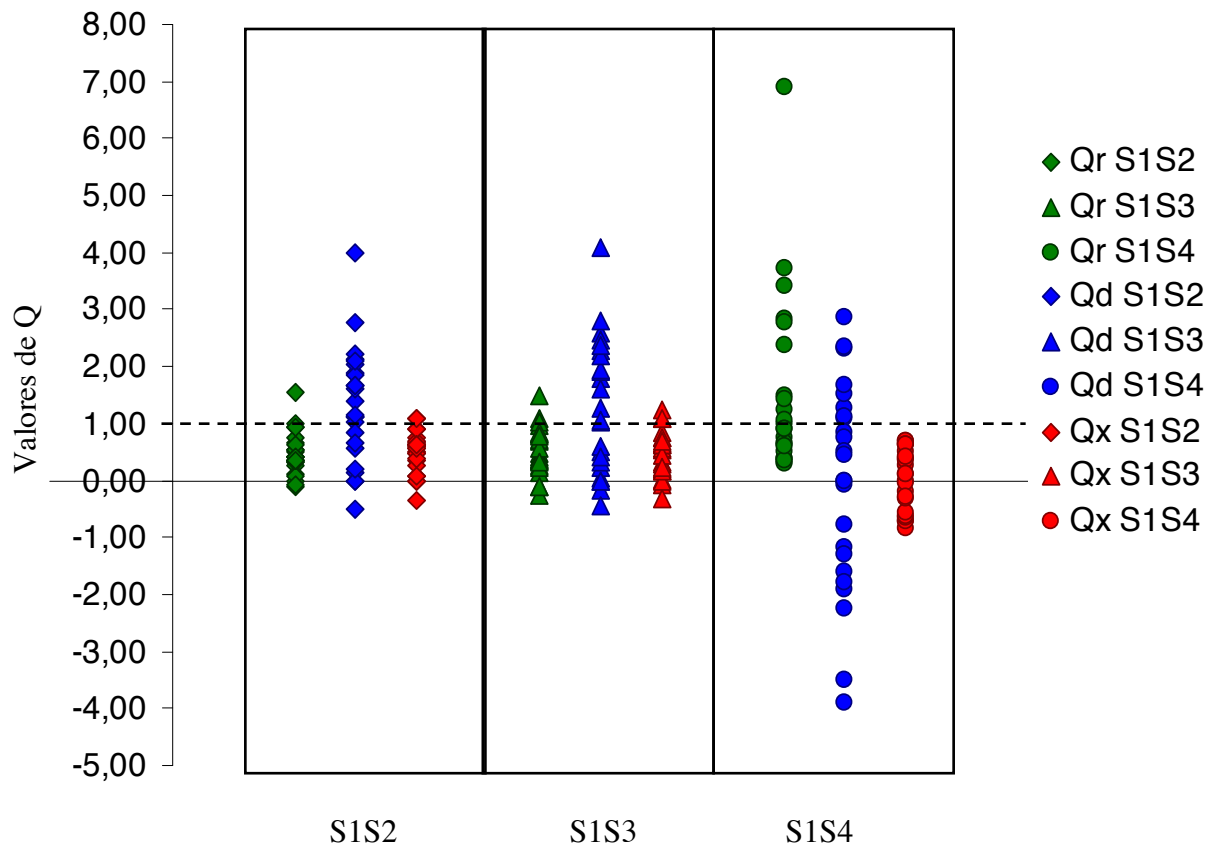


Figura 66 – Gráfico de dispersión de las amplitudes de P50 en la condición PAS para cada sujeto.

En el eje x está la latencia en milisegundos y en el eje y la amplitud en micro voltios (Figura 66A: pares idénticos; Figura 66B: pares con diferentes frecuencias; Figura 66C: pares con diferentes intensidades).

APÉNDICE H – GRÁFICO DE LA VARIANZA DE LOS ÍNDICES Q EN PAS.



La línea continua en cero diferencia los mecanismos de habituación y deshabituación para Qd y Qx (Qd y Qx>0, *gating out*; Qd y Qx<0, *gating in*). La línea de puntos que está en 1 en el eje “y” diferencia los mecanismos de habituación y deshabituación para Qr (Qr>1, *gating in*; Qr<1 *gating out*).

Figura 67 – Gráfico de la varianza de los índices Q (Qr: azul; Qd: rojo; Qx: verde) de P50 en la condición PAS para cada sujeto y par de estímulos (S1S2: pares idénticos; S1S3: pares diferentes en frecuencia; S1S4: pares diferentes en intensidad).

APÉNDICE I – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS) PARA PARES IDÉNTICOS (S1S2) Y CON DIFERENTES INTENSIDADES (S1S4) EN TEST Y RETEST.

Tabla 56 – Amplitudes y valores individuales de Q calculados para P50 en PAS para pares con diferentes intensidades (S1S4) en test y en retest.

	Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
		S1	S4	QR	QD	QX	QR	QD	QX
TEST	1	0.82	3.06	3.73	-2.24	-0.73	GI	GI	GI
	4	3.20	3.99	1.25	-0.79	-0.20	GI	GI	GI
	5	3.47	1.13	0.33	2.34	0.67	GO	GO	GO
	6	1.35	1.42	1.05	-0.07	-0.05	GI	GI	GI
	7	0.20	1.38	6.90	-1.18	-0.86	GI	GI	GI
	8	1.82	0.55	0.30	1.27	0.70	GO	GO	GO
	11	1.76	0.66	0.38	1.10	0.63	GO	GO	GO
	12	4.51	3.40	0.75	1.11	0.25	GO	GO	GO
	13	2.21	1.38	0.62	0.83	0.38	GO	GO	GO
	14	1.92	5.41	2.82	-3.49	-0.65	GI	GI	GI
	15	2.09	1.35	0.65	0.74	0.35	GO	GO	GO
	17	0.91	2.51	2.76	-1.60	-0.64	GI	GI	GI
	18	5.06	4.55	0.90	0.51	0.10	GO	GO	GO
	21	2.58	0.92	0.36	1.66	0.64	GO	GO	GO
RETEST	1	1.15	2.00	1.74	-0.85	-0.43	GI	GI	GI
	4	0.97	3.80	3.92	-2.83	-0.74	GI	GI	GI
	5	2.90	1.60	0.55	1.30	0.45	GO	GO	GO
	6	1.74	1.62	0.93	0.12	0.07	GO	GO	GO
	7	0.81	1.53	1.89	-0.72	-0.47	GI	GI	GI
	8	1.42	1.95	1.37	-0.53	-0.27	GI	GI	GI
	11	0.44	1.09	2.48	-0.65	-0.60	GI	GI	GI
	12	3.24	2.87	0.89	0.37	0.11	GO	GO	GO
	13	0.96	1.00	1.04	-0.04	-0.04	GI	GI	GI
	14	0.94	2.32	2.47	-1.38	-0.59	GI	GI	GI
	15	1.93	2.93	1.52	-1.00	-0.34	GI	GI	GI
	17	0.24	4.01	16.71	-3.77	-0.94	GI	GI	GI
	18	3.53	3.52	1.00	0.01	0.00	GO	GO	GO
	21	4.38	2.84	0.65	1.54	0.35	GO	GO	GO

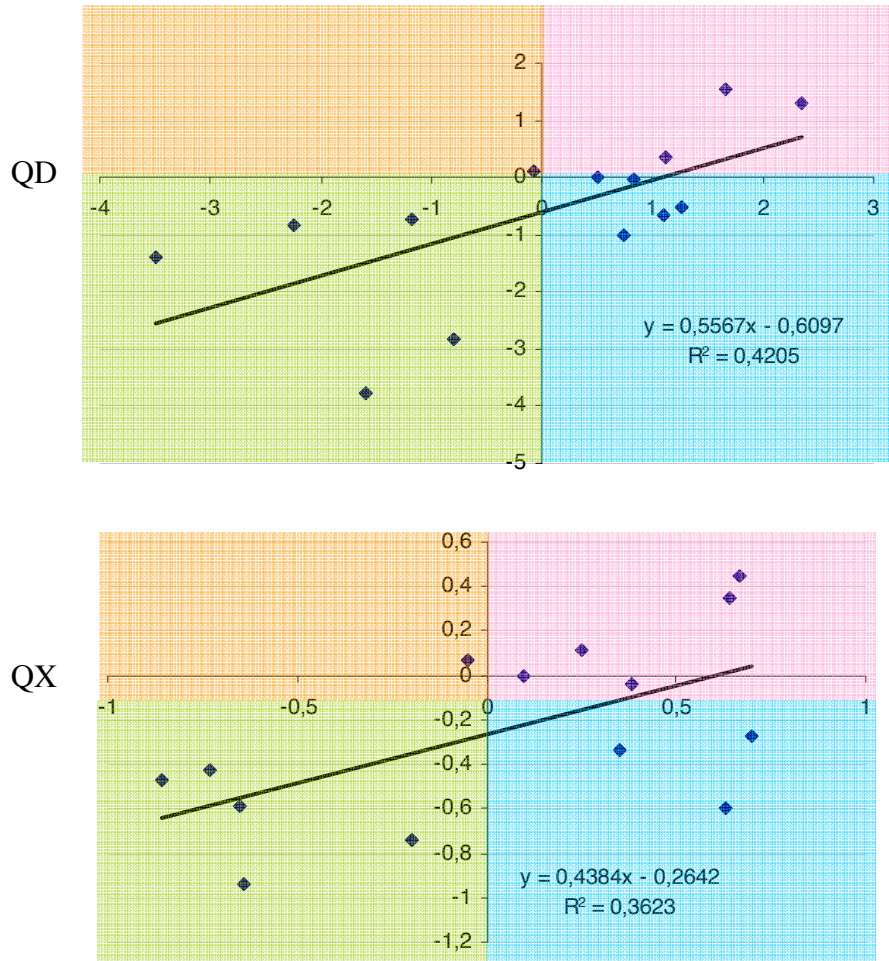
(GI= *gating in*; GO= *gating out*)

Tabla 57 – Amplitudes y valores individuales de Q calculados para P50 en PAS para pares idénticos (S1S2) en test y en retest.

	Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
		S1	S2	QR	QD	QX	QR	QD	QX
TEST	1	2.26	2.11	0.93	0.15	0.07	GO	GO	GO
	4	2.41	0.81	0.34	1.60	0.66	GO	GO	GO
	5	2.75	0.72	0.26	2.03	0.74	GO	GO	GO
	6	1.67	-0.17	-0.10	1.84	1.10	GO	GO	GO
	7#	0.96	1.47	1.53	-0.51	-0.35	GI	GI	GI
	8	2.26	1.14	0.50	1.12	0.50	GO	GO	GO
	11	2.36	0.24	0.10	2.12	0.90	GO	GO	GO
	12	4.08	1.32	0.32	2.76	0.68	GO	GO	GO
	13	1.14	0.10	0.09	1.04	0.91	GO	GO	GO
	14#	2.81	2.83	1.01	-0.02	-0.01	GI	GI	GI
	15	1.29	0.46	0.36	0.83	0.64	GO	GO	GO
	17	1.59	1.03	0.65	0.56	0.35	GO	GO	GO
	18	2.87	1.21	0.42	1.66	0.58	GO	GO	GO
	21	2.06	-0.16	-0.08	2.22	1.08	GO	GO	GO
RETEST	1	1.77	1.50	0.85	0.27	0.15	GO	GO	GO
	4#	1.50	2.29	1.53	-0.79	-0.34	GI	GI	GI
	5	4.21	1.53	0.36	2.68	0.64	GO	GO	GO
	6#	0.59	0.90	1.53	-0.31	-0.34	GI	GI	GI
	7	0.38	-0.50	-1.32	0.88	1.76	GO	GO	GO
	8	1.38	0.44	0.32	0.94	0.68	GO	GO	GO
	11	2.51	0.48	0.19	2.03	0.81	GO	GO	GO
	12	2.59	-0.33	-0.13	2.92	1.13	GO	GO	GO
	13	1.58	1.42	0.90	0.16	0.10	GO	GO	GO
	14	2.96	0.88	0.30	2.08	0.70	GO	GO	GO
	15#	1.03	1.75	1.70	-0.72	-0.41	GI	GI	GI
	17	-0.12	-0.51	4.25*	0.39	0.76	GI*	GO	GO
	18	2.34	1.96	0.84	0.38	0.16	GO	GO	GO
	21	1.63	-0.07	-0.04	1.70	1.04	GO	GO	GO

(#: Sujetos que evidencian un aumento en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo: S2; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

APÉNDICE J – GRÁFICOS DE DISPERSIÓN DE QD Y QX EN LAS FASES TEST Y RETEST PARA LOS PARES CON DIFERENTES INTENSIDADES (S1S4) EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.



Los gráficos de dispersión de Qd y Qx en test (eje x) y retest (eje y) en la condición de atención pasiva evidencian que, de una etapa a otra, puede haber cualquier tipo de modificación, es decir, que existe una gran variabilidad intra-individual. Como en el eje “x” están los valores de los índices Q en test y en el eje “y” están los valores de los Q en retest, podemos interpretar que el cuadrante superior izquierdo (color naranja) evidencia sujetos que tuvieron un *gating in* (valores de Qd o de Qx menores que cero) en test y un *gating out* (valores de Qd o de Qx mayores que cero) en retest. El cuadrante inferior derecho (en azul) evidencia los sujetos que tuvieron *gating out* en test y *gating in* en retest. El cuadrante superior derecho (rosa) muestra la cantidad de sujetos que tuvieron el mismo mecanismo de *gating out* en las dos fases mientras que los sujetos que están en el cuadrante inferior izquierdo (verde) tuvieron un *gating in* en ambas.

APÉNDICE K – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA (PAS) PARA PARES CON DIFERENTES INTENSIDADES (S1S4).

Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S4	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	3.38	19.91	5.89	-16.53	-0.83	GI	GI	GI
2	4.75	10.23	2.15	-5.48	-0.54	GI	GI	GI
3	1.76	9.92	5.64	-8.16	-0.82	GI	GI	GI
4	-0.74	6.52	-8.81*	-7.26	-1.11	GO	GI	GI
5	4.30	7.31	1.70	-3.01	-0.41	GI	GI	GI
6	5.50	14.87	2.70	-9.37	-0.63	GI	GI	GI
7#	6.44	5.66	0.88	0.78	0.12	GO	GO	GO
11	1.86	6.46	3.47	-4.60	-0.71	GI	GI	GI
12	7.11	10.91	1.53	-3.80	-0.35	GI	GI	GI
13	-0.53	1.55	-2.92*	-2.08	-1.34	GO	GI	GI
14	3.13	15.22	4.86	-12.09	-0.79	GI	GI	GI
15	1.20	3.70	3.08	-2.50	-0.68	GI	GI	GI
16	8.54	18.42	2.16	-9.88	-0.54	GI	GI	GI
17	4.91	5.52	1.12	-0.61	-0.11	GI	GI	GI
18	1.22	9.17	7.52	-7.95	-0.87	GI	GI	GI
19	-0.14	9.61	-68.64*	-9.75	-1.01	GO	GI	GI
20	3.41	10.55	3.09	-7.14	-0.68	GI	GI	GI
21	-1.94	6.33	-3.26*	-8.27	-1.31	GO	GI	GI
22	0.64	1.72	2.69	-1.08	-0.63	GI	GI	GI
23	10.59	23.37	2.21	-12.78	-0.55	GI	GI	GI
24	3.60	4.60	1.28	-1.00	-0.22	GI	GI	GI
MEDIAS			-1.46	-6.31	-0.66	GO	GI	GI

(#: Sujetos que evidencian una disminución en la amplitud de P3 en respuesta al segundo estímulo: S4; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

APÉNDICE L – VALORES DE LOS ÍNDICES Q PARA N1, P2 Y P3 EN LAS CONDICIONES DE ATENCIÓN DIRIGIDA A LOS CAMBIOS Y LOS SEGUNDOS ESTÍMULOS – FRE E INT.

En la Tabla 58 se muestran los índices de modulación sensorial calculados para N1, P2 y P3. Como puede observarse, Los índices Qd y Qx indican un mecanismo de habituación para N1 en FRE mientras el índice Qr indica el mecanismo contrario para los dos tipos de pares. Para el componente P2, todos los índices Q indican un *gating out* para S1S2 y S1S3. Los resultados de P3 son contrarios al de P2 excepto para la modulación de S1S3 calculada con Qr.

Los índices Qd y Qx calculados para N1 y P2 en FRE muestran el mismo mecanismo de habituación que el componente P50 tuvo en FRE. Además, en esa condición, esos tres componentes tuvieron mecanismos contrarios al de P3.

Tabla 58 – Razones (Qr), diferencias (Qd) y diferencias relativas (Qx) obtenidas para N1, P2 y P3 en la condición FRE (Las desviaciones típicas se presentan entre paréntesis).

FRE	N1		P2		P3	
	S1S2	S1S3	S1S2	S1S3	S1S2	S1S3
Qr	1.09 (2.57)	1.06 (0.78)	0.30 (1.19)	0.93 (1.29)	10.69 (25.70)	0.20 (29.07)
Qd	-0.19 (4.10)	-0.76 (3.75)	5.53 (7.26)	0.65 (6.10)	-5.34 (6.08)	-3.51 (3.80)
Qx	-0.01 (0.46)	-0.08 (0.42)	0.55 (0.76)	0.08 (0.67)	-0.46 (0.44)	-0.45 (0.53)

Se analizaron las modulaciones individuales con el objetivo de verificar el porqué de las diferencias entre los mecanismos indicados por Qr y los índices Qd y Qx para N1 en FRE. En la Tabla 59 están las modulaciones individuales de N1 para S1S2 en FRE y en la Tabla 60 las modulaciones individuales de N1 para S1S3 en FRE.

Tabla 59 – Valores de Qr, Qd y Qx calculados para N1 a partir de la amplitud de S1 y S2 de cada sujeto en la condición FRE.

Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S2	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1#	-10.80	-9.76	0.90	-1.04	-0.10	GO	GO	GO
2	0.61	-3.22	-5.28*	3.83	1.19	GO*	GI	GI
3#	-7.68	-5.62	0.73	-2.06	-0.27	GO	GO	GO
4#	-5.68	-2.27	0.40	-3.41	-0.60	GO	GO	GO
5	-10.50	-10.70	1.02	0.20	0.02	GI	GI	GI
6	-7.01	-9.59	1.37	2.58	0.27	GI	GI	GI
7#	-8.95	-7.91	0.88	-1.04	-0.12	GO	GO	GO
8#	-2.27	-1.41	0.62	-0.86	-0.38	GO	GO	GO
9#	-2.48	-1.13	0.46	-1.35	-0.54	GO	GO	GO
10#	-9.48	-5.01	0.53	-4.47	-0.47	GO	GO	GO
11	-1.08	-11.70	10.83	10.62	0.91	GI	GI	GI
13#	-6.11	-5.83	0.95	-0.28	-0.05	GO	GO	GO
14#	-7.61	-10.80	1.42	3.19	0.30	GO	GO	GO
15	-5.95	-6.11	1.03	0.16	0.03	GI	GI	GI
16	-6.09	-7.98	1.31	1.89	0.24	GI	GI	GI
17	-4.92	-7.30	1.48	2.38	0.33	GI	GI	GI
18	-6.52	-12.00	1.84	5.48	0.46	GI	GI	GI
20	-17.10	-14.00	0.82	-3.10	-0.18	GI	GI	GI
21#	-14.20	-8.55	0.60	-5.65	-0.40	GO	GO	GO
22#	-7.39	-9.04	1.22	1.65	0.18	GO	GO	GO
23#	-10.50	-3.56	0.34	-6.94	-0.66	GO	GO	GO
24	-20.70	-14.50	0.70	-6.20	-0.30	GI	GI	GI
MEDIAS			1.09	-0.19	-0.01	GI	GO	GO

(#: Sujetos que evidencian una disminución en la amplitud de N1 en respuesta al segundo estímulo: S2; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

En la Tabla 59 se puede observar que los índices muestran todos el mismo mecanismo modulador para los individuos excepto Qr para el sujeto 2. Como se ha indicado anteriormente, este hecho puede explicarse por el problema matemático en el cálculo de Qr. Por ser una razón, para un componente negativo como el N1, ese índice no será representativo de la modulación sensorial cuando la amplitud del primer estímulo tenga valor positivo³¹. Las diferencias también se explican, como ya se observó con P50, porque no existe un solo tipo de mecanismo modulador en el grupo estudiado. En ese caso, 9 de los 22 sujetos tuvieron una deshabitación para pares idénticos y el promedio de la modulación del grupo omite esas variaciones

³¹ Para los componentes positivos como el P50, P2 y P3, el Qr no es representativo de la modulación sensorial cuando la señal de la amplitud para el 1º estímulo es negativa.

individuales que son relativamente altas, llegando a representar casi la mitad de los individuos. El análisis de las modulaciones individuales también permite observar que la modulación de un sujeto, en ese caso el n° 11, tuvo una importancia mayor en comparación con la de los demás, hecho relacionado con la no normalización de los datos, algo que sí aporta el índice Qx.

Tabla 60 – Valores de Qr, Qd y Qx calculados para N1 a partir de la amplitud de S1 y S3 de cada sujeto en la condición FRE.

Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S3	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	-6.09	-13.10	2.15	7.01	0.54	GI	GI	GI
2	-2.07	-7.97	3.85	5.90	0.74	GI	GI	GI
3#	-5.23	-4.34	0.83	-0.89	-0.17	GO	GO	GO
4#	-7.77	-5.12	0.66	-2.65	-0.34	GO	GO	GO
5#	-11.00	-9.47	0.86	-1.53	-0.14	GO	GO	GO
6#	-8.50	-7.72	0.91	-0.78	-0.09	GO	GO	GO
7#	-5.06	-3.40	0.67	-1.66	-0.33	GO	GO	GO
8#	-6.05	2.45	-0.40	-8.50	-1.40	GO	GO	GO
9#	-2.07	-2.04	0.99	-0.03	-0.01	GO	GO	GO
10#	-7.70	-7.40	0.96	-0.30	-0.04	GO	GO	GO
11	-2.84	-4.04	1.42	1.20	0.30	GI	GI	GI
13	-5.74	-6.44	1.12	0.70	0.11	GI	GI	GI
14	-8.01	-8.80	1.10	0.79	0.09	GI	GI	GI
15#	-7.06	-6.28	0.89	-0.78	-0.11	GO	GO	GO
16#	-9.28	-5.86	0.63	-3.42	-0.37	GO	GO	GO
17	-6.42	-9.12	1.42	2.70	0.30	GI	GI	GI
18	-6.08	-9.84	1.62	3.76	0.38	GI	GI	GI
20#	-14.30	-12.40	0.87	-1.90	-0.13	GO	GO	GO
21#	-14.00	-7.06	0.50	-6.94	-0.50	GO	GO	GO
22#	-7.88	-7.11	0.90	-0.77	-0.10	GO	GO	GO
23#	-8.21	-6.48	0.79	-1.73	-0.21	GO	GO	GO
24#	-21.80	-14.90	0.68	-6.90	-0.32	GO	GO	GO
MEDIAS			1.06	-0.76	-0.08	GI	GO	GO

(#: Sujetos que evidencian una disminución en la amplitud de N1 en respuesta al segundo estímulo: S3; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

En la Tabla 60 se puede observar que las modulaciones individuales son todas las mismas para Qr, Qd y Qx. Lo que probablemente influyó en la diferencia entre el mecanismo modulador de Qr y de los índices Qd y Qx en la Tabla 58 es la variabilidad de las modulaciones de los individuos en el grupo estudiado. Para el par S1S4, prácticamente 1/3 de los individuos presentaron *gating in* para N1 en FRE.

Siguiendo el mismo patrón de las observaciones de las amplitudes en la Tabla 34, los índices Q presentes en la Tabla 61 indican un mecanismo de habituación de N1 y P2 para pares idénticos y un mecanismo de deshabituación para esos componentes para los pares con diferentes intensidades. Para P3, Qd y Qx indicaron un *gating in* para los dos tipos de pares mientras el Qr indicó un *gating in* para S1S2 y un *gating out* para S1S4.

Tabla 61 – Razones (Qr), diferencias (Qd) y diferencias relativas (Qx) obtenidas para N1, P2 y P3 en la condición INT (Las desviaciones típicas se presentan entre paréntesis).

INT	N1		P2		P3	
	S1S2	S1S4	S1S2	S1S4	S1S2	S1S4
Qr	0.99 (0.67)	1.31 (0.67)	0.55 (0.91)	1.92 (1.47)	3.51 (10.26)	-4.96 (45.97)
Qd	-1.12 (3.34)	2.53 (4.35)	4.59 (5.68)	-3.32 (4.94)	-7.42 (5.31)	-8.16 (5.61)
Qx	-0.04 (0.39)	0.10 (0.42)	0.55 (0.66)	-0.26 (0.39)	-0.66 (0.28)	-0.64 (0.42)

APÉNDICE M – GRÁFICOS DE LAS PROYECCIONES DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL DE P50 EN LAS CONDICIONES DE ATENCIÓN PASIVA Y DIRIGIDA.

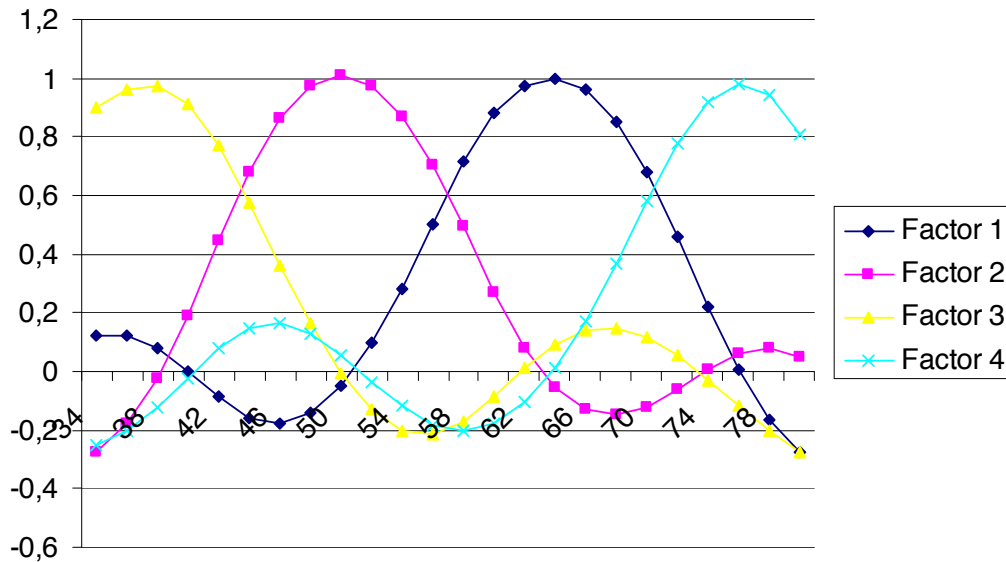


Figura 68 – Gráfico de la proyección de los vectores rotacionados en el espacio original de P50 en la condición de atención pasiva (PAS). Latencia de 34 a 80 ms. P50A= Factor 2; P50B= Factor 1.

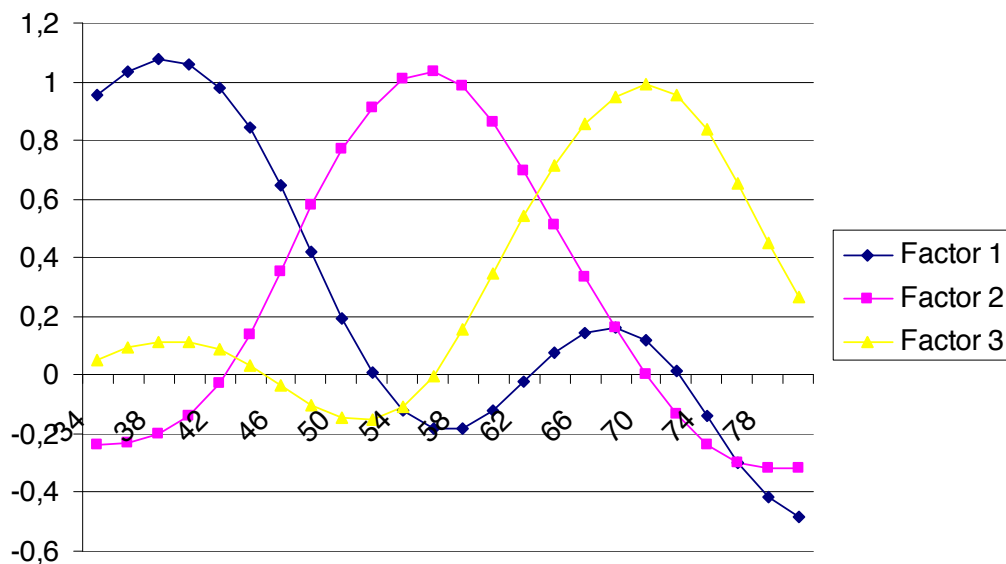


Figura 69 – Gráfico de la proyección de los vectores rotacionados en el espacio original de P50 en la condición de atención dirigida a los cambios de frecuencia del segundo estímulo (FRE). Latencia de 34 a 80 ms. P50A= Factor 1; P50B= Factor 2.

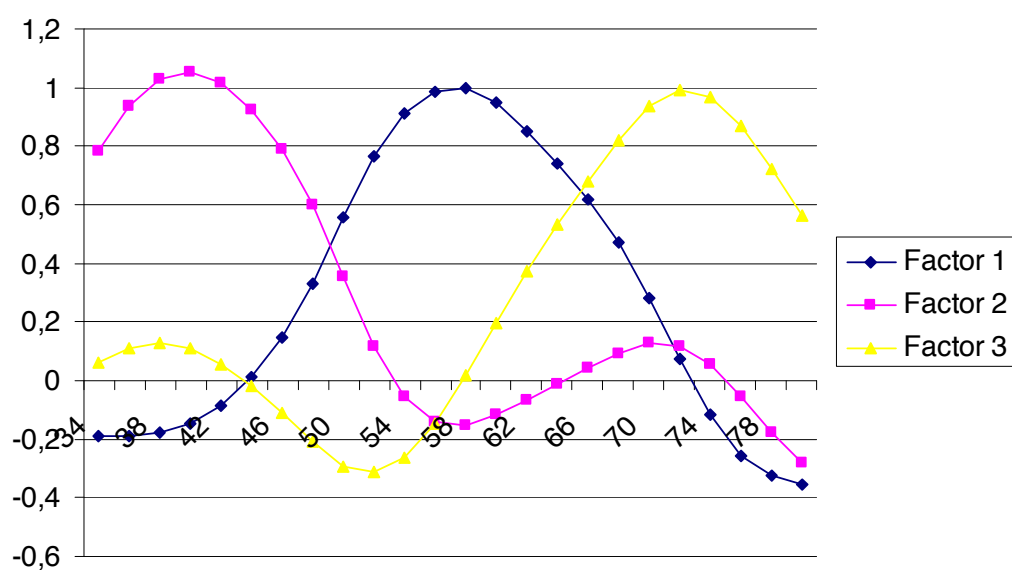


Figura 70 – Gráfico de la proyección de los vectores rotacionados en el espacio original de P50 en la condición de atención dirigida a los cambios de intensidad del segundo estímulo (INT).

Latencia de 34 a 80 ms. P50A= Factor 2; P50B= Factor 1.

APÉNDICE N – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P50 UTILIZANDO EL ANÁLISIS DE LOS COMPONENTES PRINCIPALES (ACP).

Tabla 62 – Amplitudes y valores individuales de los índices Q calculados para P50A en la condición de atención dirigida (INT) para pares con diferentes intensidades (S1S4).

Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S4	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	0.84	0.26	0.31	0.58	0.69	GO	GO	GO
2	1.09	-1.55	-1.42	2.64	1.70	GO	GO	GO
3#	-0.81	0.69	-0.85	-1.50	-1.85	GO*	GI	GI
4	0.55	-0.05	-0.09	0.60	1.09	GO	GO	GO
5#	0.21	1.12	5.33	-0.91	-0.81	GI	GI	GI
6	0.58	0.57	0.98	0.01	0.02	GO	GO	GO
7	-0.46	-5.30	11.52	4.84	0.91	GI*	GO	GO
8#	-1.36	-0.61	0.45	-0.75	-0.55	GO*	GI	GI
10#	1.30	1.86	1.43	-0.56	-0.30	GI	GI	GI
11	-0.33	-2.40	7.27	2.07	0.86	GI*	GO	GO
12	-0.56	-2.05	3.66	1.49	0.73	GI*	GO	GO
13	-0.49	-0.56	1.14	0.07	0.13	GI*	GO	GO
14	0.22	-0.27	-1.23	0.49	1.81	GO	GO	GO
15	0.10	-0.74	-7.40	0.84	1.14	GO	GO	GO
16#	0.57	1.45	2.54	-0.88	-0.61	GI	GI	GI
17	-0.18	-0.36	2.00	0.18	0.50	GI*	GO	GO
18	1.23	-1.88	-1.53	3.11	1.65	GO	GO	GO
19#	0.95	1.00	1.05	-0.05	-0.05	GI	GI	GI
21	2.62	0.23	0.09	2.39	0.91	GO	GO	GO
22#	1.51	1.70	1.13	-0.19	-0.11	GI	GI	GI
23#	0.18	2.53	14.06	-2.35	-0.93	GI	GI	GI
24	3.72	2.63	0.71	1.09	0.29	GO	GO	GO
MEDIAS			1.86	0.60	0.33	GI	GO	GO

(#: Sujetos que evidencian un aumento en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo; S4; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

Tabla 63 – Amplitudes y valores individuales de los índices Q calculados para P50B en la condición de atención pasiva para pares idénticos (S1S2).

Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S2	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	1.44	-0.43	-0.30	1.87	1.30	GO	GO	GO
2	2.05	0.56	0.27	1.49	0.73	GO	GO	GO
3	1.88	0.14	0.08	1.74	0.93	GO	GO	GO
4	1.28	-0.10	-0.08	1.38	1.08	GO	GO	GO
5	1.47	-0.32	-0.22	1.79	1.22	GO	GO	GO
6	0.55	-0.88	-1.62	1.43	1.63	GO	GO	GO
7	-0.82	-2.02	2.47	1.20	0.59	GI*	GO	GO
8	0.61	-0.22	-0.37	0.83	1.36	GO	GO	GO
10#	-0.93	-0.67	0.72	-0.26	-0.28	GO*	GI	GI
11	1.48	-0.83	-0.56	2.31	1.56	GO	GO	GO
12	2.64	0.06	0.02	2.58	0.98	GO	GO	GO
13	0.04	-0.93	-25.24	0.97	1.04	GO	GO	GO
14	-0.02	-1.00	55.12	0.98	0.98	GI*	GO	GO
15	-0.72	-0.78	1.09	0.06	0.08	GI*	GO	GO
16	1.30	-0.26	-0.20	1.56	1.20	GO	GO	GO
17	0.49	-0.36	-0.74	0.85	1.73	GO	GO	GO
18	1.73	0.23	0.13	1.50	0.87	GO	GO	GO
19	0.49	-0.82	-1.67	1.31	1.60	GO	GO	GO
20	1.46	0.28	0.19	1.18	0.81	GO	GO	GO
21	0.88	-1.10	-1.25	1.98	1.80	GO	GO	GO
22	-0.03	-1.45	57.38	1.42	0.98	GI*	GO	GO
23	2.38	-0.03	-0.01	2.41	1.01	GO	GO	GO
24	4.49	1.02	0.23	3.47	0.77	GO	GO	GO
MEDIAS			1.04	0.64	0.00	GI	GO	GO

(#: Sujetos que evidencian un aumento en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo: S2; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

En la Tabla 64 se pudo observar que 3 personas presentaron un aumento en la amplitud del segundo estímulo. El índice Qr indicó que 4 personas tuvieron un mecanismo de deshabitación cuando en realidad 3 de esas 4 personas tuvieron un mecanismo de habituación. La modulación sensorial calculada utilizando Qr está sujeta a un problema matemático de las señales de las amplitudes.

Tabla 64 – Amplitudes y valores individuales de los índices Q calculados para P50B en la condición de atención pasiva para pares con diferentes frecuencias (S1S3).

Nº sujeto	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
	S1	S3	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	0.64	0.61	0.95	0.03	0.05	GO	GO	GO
2	1.79	0.14	0.08	1.65	0.92	GO	GO	GO
3	2.15	0.01	0.00	2.14	1.00	GO	GO	GO
4	1.29	-0.28	-0.22	1.57	1.22	GO	GO	GO
5	1.79	0.44	0.25	1.35	0.75	GO	GO	GO
6	1.01	-0.90	-0.89	1.91	1.89	GO	GO	GO
7	0.17	0.06	0.35	0.11	0.65	GO	GO	GO
8#	-0.50	-0.21	0.42	-0.29	-0.58	GO*	GI	GI
10#	-0.11	-0.02	0.18	-0.09	-0.82	GO*	GI	GI
11	0.27	-0.31	-1.15	0.58	1.87	GO	GO	GO
12	2.12	0.60	0.28	1.52	0.72	GO	GO	GO
13	0.97	0.42	0.43	0.55	0.57	GO	GO	GO
14	0.51	-1.23	-2.41	1.74	1.41	GO	GO	GO
15	-0.06	-0.77	12.83	0.71	0.92	GI*	GO	GO
16	2.60	0.45	0.17	2.15	0.83	GO	GO	GO
17	-0.07	-1.21	17.29	1.14	0.94	GI*	GO	GO
18	2.51	0.31	0.12	2.20	0.88	GO	GO	GO
19#	0.10	0.10	1.00	0.00	0.00	GI	GI	GI
20	1.79	-0.59	-0.33	2.38	1.33	GO	GO	GO
21	-0.06	0.22	-3.67	-0.28	-1.27	GO*	GI	GI
22	-0.93	-1.02	1.10	0.09	0.09	GI*	GO	GO
23	3.41	1.79	0.52	1.62	0.48	GO	GO	GO
24	4.20	0.38	0.09	3.82	0.91	GO	GO	GO
MEDIAS			1.20	1.16	0.64	GI	GO	GO

(#: Sujetos que evidencian un aumento en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo; S3; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

APÉNDICE O – CORRELACIONES ENTRE LOS ÍNDICES QR-QD Y QR-QX CALCULADOS CON ACP PARA P50A Y P50B EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA PARA CADA UNO DE LOS PARES DE ESTÍMULOS.

	Qr-Qd			Qr-Qx		
	S1S2	S1S3	S1S4	S1S2	S1S3	S1S4
P50A	-.20 n.s.	-.18 n.s.	-.50*	-.20 n.s.	-.21 n.s.	-.29 n.s.
P50B	-.07 n.s.	-.06 n.s.	.16 n.s.	-.07 n.s.	.11 n.s.	.10 n.s.

(n.s.= no significativo; * significativo a $p<.05$)

APÉNDICE P – AMPLITUDES E ÍNDICES Q CALCULADOS PARA EL ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD TEST-RETEST UTILIZANDO EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (ACP).

Tabla 65 – Latencia (ms) y puntuaciones de factor, en la fase test³² de los componentes P50 en la condición pasiva calculada utilizando ACP, con 3 pares de estímulos: S1S2: estímulos idénticos; S1S3: estímulos diferentes en frecuencia; S1S4: estímulos diferentes en intensidad (Desviaciones típicas entre paréntesis).

TEST	S1	S2	S1	S3	S1	S4
P50A (50 ms)	0.62 (0.85)	0.24 (0.76)	0.48 (0.79)	0.02 (0.70)	0.49 (1.43)	0.03 (0.81)
P50B (64 ms)	0.89 (0.97)	-0.68 (0.65)	0.90 (1.00)	-0.14 (0.74)	1.04 (1.34)	1.23 (1.62)

A partir de las puntuaciones de factor para P50A y P50B en test, los índices Q calculados para P50A indicaron mecanismos inhibitorios para todos los tipos de pares. Los índices Q calculados para P50B indicaron mecanismos de deshabitación para los pares con diferentes intensidades.

En la etapa de retest, todos los índices replicaron los mecanismos moduladores de test excepto el Qr de P50A calculado para el par S1S3 que indicó un mecanismo de *gating in*. Los análisis de los mecanismos moduladores individuales (Tabla 66) muestran, una vez más, que el índice Qr no ha sido representativo de la modulación sensorial para algunos sujetos. Eso sucedió cuando los primeros estímulos tenían señales negativas, independiente de la respuesta al segundo estímulo. Las amplitudes próximas de cero también han imposibilitado el cálculo de Qr (sujeto 11, Tabla 66). O sea, este análisis más detallado permite decir que la modulación sensorial debe de ser analizada usando índices como el Qd y el Qx.

³² Con el subgrupo que ha participado de la etapa retest.

Tabla 66 – Valores de Qr, Qd y Qx calculados para P50A a partir de la amplitud de S1 y S3 de cada sujeto en la condición PAS en la etapa retest.

P50A EN LA CONDICIÓN PAS RETEST	Amplitudes		Índices		
Nº Sujeto	S1	S3	Qr	Qd	Qx
1	0.03	-0.10	-3.33	0.13	1.30
4#	-0.32	1.01	-3.16*	-1.33	-1.32
5	0.60	0.41	0.68	0.19	0.32
6	0.49	0.00	0.00	0.49	1.00
7#	-0.17	-0.02	0.12*	-0.15	-0.88
8	0.78	0.18	0.23	0.6	0.77
11	0.00	-1.07	xxx	1.07	1.00
13#	-0.32	0.20	-0.63*	-0.52	-1.63
14	1.46	-0.23	-0.16	1.69	1.16
15	1.29	0.13	0.10	1.16	0.90
17#	-0.98	-0.10	0.10*	-0.88	-0.90
18#	-0.28	-0.12	0.43*	-0.16	-0.57
21	2.19	-0.24	-0.11	2.43	1.11

(#: Sujetos que evidencian un aumento en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo: S3; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto; xxx: operación que no ha podido ser realizada.)

APÉNDICE Q – INSTRUCCIONES INT2 Y FRE2

SERIE PASFRE Y PASINT: SIN RESPUESTA (COMUN PARA TODOS LOS SUJETOS)

A continuación vas a oír una serie de sonidos a través de los auriculares; se presentan en pares, con una separación entre ellos. Algunos de los pares son idénticos y en otros el 2º estímulo será distinto. Tú deberás escucharlos lo más atentamente posible. Es una tarea un poco monótona, por lo que es importante que trates de mantener la atención mientras dure.

Debes procurar moverte lo menos posible y no parpadear. Para conseguirlo, puedes mirar hacia la pared, fijando tu mirada en un punto.

APÉNDICE R – INSTRUCCIONES MMN

SERIE MMN: SIN RESPUESTA (COMUN PARA TODOS LOS SUJETOS)

Ahora la serie va a ser un poco más rápida que las primeras. Vas a oír una serie de sonidos a través de los auriculares y todos los sonidos son idénticos.

Igual que antes, debes procurar moverte lo menos posible y no parpadear.

APÉNDICE S – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN INT2.

Tabla 67 – Amplitudes y valores individuales de los índices Q calculados para P3 en la condición de atención dirigida a cambios de intensidad (INT2) para pares con intensidades crecientes (S1S3).

P300	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
Nº sujeto	S1	S3	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1#	1.45	6.09	4.20	-4.64	-0.76	GI	GI	GI
3#	-0.37	3.73	-10.08	-4.10	-1.10	GO*	GI	GI
4#	-7.03	21.53	-3.06	-28.56	-1.33	GO*	GI	GI
5#	2.01	7.13	3.55	-5.12	-0.72	GI	GI	GI
6#	1.45	6.09	4.20	-4.64	-0.76	GI	GI	GI
7#	-0.89	1.69	-1.90	-2.58	-1.53	GO*	GI	GI
8#	2.53	6.31	2.49	-3.78	-0.60	GI	GI	GI
9#	-0.83	15.33	-18.47	-16.16	-1.05	GO*	GI	GI
10#	-4.31	5.06	-1.17	-9.37	-1.85	GO*	GI	GI
11#	-1.95	10.97	-5.63	-12.92	-1.18	GO*	GI	GI
12#	4.87	6.94	1.43	-2.07	-0.30	GI	GI	GI
13#	-1.27	5.48	-4.31	-6.75	-1.23	GO*	GI	GI
14#	-0.15	15.77	-105.13	-15.92	-1.01	GO*	GI	GI
16#	5.95	15.16	2.55	-9.21	-0.61	GI	GI	GI
17#	3.47	8.66	2.50	-5.19	-0.60	GI	GI	GI
18#	1.46	2.3	1.58	-0.84	-0.37	GI	GI	GI
19#	1.68	5.69	3.39	-4.01	-0.70	GI	GI	GI
20#	0.004	8.00	2000.00	-8.00	-1.00	GI	GI	GI
21#	0.60	11.29	18.82	-10.69	-0.95	GI	GI	GI
22#	2.78	3.38	1.22	-0.60	-0.18	GI	GI	GI
23#	-1.14	4.58	-4.02	-5.72	-1.25	GO*	GI	GI
24#	9.06	14.55	1.61	-5.49	-0.38	GI	GI	GI
25#	0.21	4.47	21.29	-4.26	-0.95	GI	GI	GI
26	5.90	3.82	0.65	2.08	0.35	GO	GO	GO
27#	-2.08	2.69	-1.29	-4.77	-1.77	GO*	GI	GI
MEDIAS			76.86	-6.66	-0.87	GI	GI	GI

(GI= *gating in*; GO= *gating out*; #: Sujetos que evidencian un aumento en la amplitud de P3 en respuesta al segundo estímulo: S3; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

APÉNDICE T – AMPLITUDES Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS ÍNDICES Q CALCULADOS PARA P3 EN LA CONDICIÓN FRE2.

Tabla 68 – Amplitudes y valores individuales de los índices Q calculados para P3 en la condición de atención dirigida a cambios de frecuencia (FRE2) para pares idénticos (S1S2).

P300	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
Nº sujeto	S1	S2	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	4.64	2.30	0.50	2.34	0.50	GO	GO	GO
2#	-3.75	9.50	-2.53	-13.25	-1.40	GO*	GI	GI
3#	0.54	4.11	7.62	-3.57	-0.87	GI	GI	GI
4#	-4.46	12.81	-2.87	-17.27	-1.35	GO*	GI	GI
5#	1.71	3.94	2.30	-2.23	-0.57	GI	GI	GI
6	4.64	2.30	0.50	2.34	0.50	GO	GO	GO
7#	-0.65	3.32	-14.88	-3.54	-1.20	GO*	GI	GI
8#	3.83	4.92	1.28	-1.09	-0.22	GI	GI	GI
9#	3.51	10.29	2.94	-6.78	-0.66	GI	GI	GI
10	3.17	0.17	0.08	2.03	0.95	GO	GO	GO
11#	-1.89	4.68	-2.47	-6.57	-1.40	GO*	GI	GI
12	7.45	6.47	0.87	0.98	0.13	GO	GO	GO
13#	-0.52	4.93	-9.53	-5.44	-1.10	GO*	GI	GI
14	12.42	6.24	0.50	6.18	0.50	GO	GO	GO
15#	2.45	12.21	4.98	-9.76	-0.80	GI	GI	GI
16	6.76	4.82	0.71	1.93	0.29	GO	GO	GO
17#	2.17	3.75	1.73	-1.58	-0.42	GI	GI	GI
18#	4.04	4.34	1.07	-0.30	-0.07	GI	GI	GI
19#	-0.68	0.38	-0.56	-1.06	-1.56	GO*	GI	GI
20#	2.58	3.58	1.04	-0.15	-0.28	GI	GI	GI
21#	-0.44	8.71	-19.89	-9.15	-1.05	GO*	GI	GI
22#	-1.80	3.71	-2.07	-5.51	-1.48	GO*	GI	GI
23#	-2.82	1.02	-0.36	-3.84	-1.36	GO*	GI	GI
24#	6.33	8.58	1.36	-2.25	-0.26	GI	GI	GI
26#	2.05	4.35	2.12	-2.30	-0.53	GI	GI	GI
27#	-0.98	1.64	-1.66	-2.62	-1.60	GO*	GI	GI
MEDIAS			-0.66	-3.18	-0.59	GO	GI	GI

(GI= *gating in*; GO= *gating out*; #: Sujetos que evidencian un aumento en la amplitud de P3 en respuesta al segundo estímulo: S2; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

Tabla 69 – Amplitudes y valores individuales de los índices Q calculados para P3 en la condición de atención dirigida a cambios de frecuencia (FRE2) para pares con frecuencias crecientes (S1S5).

P300	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
Nº sujeto	S1	S5	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	1.75	1.07	0.61	0.68	0.39	GO	GO	GO
2#	-1.60	10.46	-6.52	-12.06	-1.15	GO*	GI	GI
3#	-1.81	4.54	-2.50	-6.35	-1.40	GO*	GI	GI
4#	3.75	7.70	2.05	-3.95	-0.51	GI	GI	GI
5#	1.45	6.31	4.34	-4.86	-0.77	GI	GI	GI
6	1.75	1.07	0.61	0.68	0.39	GO	GO	GO
7#	-0.15	8.14	-54.25	-8.29	-1.02	GO*	GI	GI
8	6.70	6.35	0.95	0.36	0.05	GO	GO	GO
9#	4.67	9.69	2.07	-5.02	-0.52	GI	GI	GI
10#	-2.69	2.26	-0.84	-4.95	-1.84	GO*	GI	GI
11#	-2.62	6.10	-2.33	-8.72	-1.43	GO*	GI	GI
12#	7.65	10.51	1.37	-2.86	-0.27	GI	GI	GI
13#	-2.06	4.17	-2.02	-6.24	-1.49	GO*	GI	GI
14	12.74	1.54	0.12	11.20	0.88	GO	GO	GO
15#	4.61	10.40	2.25	-5.79	-0.56	GI	GI	GI
16#	4.54	8.16	1.80	-3.62	-0.44	GI	GI	GI
17#	-0.67	11.16	-16.68	-11.83	-1.06	GO*	GI	GI
18#	-0.68	3.21	-4.72	-3.89	-1.21	GO*	GI	GI
19#	-1.23	1.29	-1.05	-2.51	-1.96	GO*	GI	GI
20#	1.26	7.23	5.73	-5.97	-0.83	GI	GI	GI
21	4.59	4.55	0.99	0.05	0.01	GO	GO	GO
22	1.82	0.22	0.12	1.59	0.88	GO	GO	GO
23#	-4.23	3.92	-0.93	-8.15	-1.93	GO*	GI	GI
24#	5.69	9.95	1.75	-4.26	-0.43	GI	GI	GI
26	6.08	-0.14	-0.02	6.21	1.02	GO	GO	GO
27#	-3.56	7.53	-2.11	-11.09	-1.47	GO*	GI	GI
MEDIAS			-2.66	-3.83	-0.64	GO	GI	GI

(GI= *gating in*; GO= *gating out*; #: Sujetos que evidencian un aumento en la amplitud de P3 en respuesta al segundo estímulo: S5; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

Tabla 70 – Amplitudes y valores individuales de los índices Q calculados para P3 en la condición de atención dirigida a cambios de frecuencia (FRE2) para pares con frecuencias decrecientes (S1S6).

P300	Amplitudes		Valores índices			Modulación sensorial		
Nº sujeto	S1	S6	QR	QD	QX	QR	QD	QX
1	3.96	2.01	0.51	1.94	0.49	GO	GO	GO
2#	-1.10	2.86	-2.59	-3.97	-1.39	GO*	GI	GI
3#	0.79	4.96	6.25	-4.16	-0.84	GI	GI	GI
4	8.02	5.45	0.68	2.56	0.32	GO	GO	GO
5#	3.37	5.34	1.59	-1.98	-0.37	GI	GI	GI
6	3.96	2.01	0.51	1.94	0.49	GO	GO	GO
7#	5.84	6.14	1.05	-0.30	-0.05	GI	GI	GI
8	5.80	3.90	2.82	-2.52	0.33	GO	GO	GO
9	4.67	2.12	1.18	-0.83	0.55	GO	GO	GO
10#	-1.98	2.39	-1.21	-4.38	-1.83	GO*	GI	GI
11	7.92	0.37	0.05	7.56	0.95	GO	GO	GO
12	7.91	3.26	0.41	4.65	0.59	GO	GO	GO
13#	-3.81	5.12	-1.34	-8.93	-1.75	GO*	GI	GI
14	7.01	2.58	0.37	4.43	0.63	GO	GO	GO
15	11.70	1.02	0.09	10.68	0.91	GO	GO	GO
16#	5.84	6.23	1.07	-0.39	-0.06	GI	GI	GI
17#	2.97	5.00	1.68	-2.03	-0.41	GI	GI	GI
18#	0.68	5.76	8.45	-5.08	-0.88	GI	GI	GI
19	4.14	-1.00	-0.24	5.14	1.24	GO	GO	GO
20#	0.03	2.52	0.53	2.27	-0.99	GI	GI	GI
21#	1.51	8.05	5.35	-6.55	-0.81	GI	GI	GI
22#	-1.51	-0.11	0.07	-1.39	-0.93	GO*	GI	GI
23#	-2.04	4.99	-2.45	-7.03	-1.41	GO*	GI	GI
24	7.87	3.85	0.49	4.02	0.51	GO	GO	GO
26	5.91	3.88	0.66	2.03	0.34	GO	GO	GO
27#	0.06	4.27	73.62	-4.21	-0.99	GI	GI	GI
MEDIAS			7.29	-0.13	-0.21	GI	GI	GI

(GI= *gating in*; GO= *gating out*; #: Sujetos que evidencian un aumento en la amplitud de P3 en respuesta al segundo estímulo: S6; *: índices Q que indican mecanismos opuestos a los que se constatan a partir de los valores de las amplitudes de cada sujeto).

APÉNDICE U – GRÁFICOS DE LAS PROYECCIONES DE LOS VECTORES ROTACIONADOS EN EL ESPACIO ORIGINAL DE P50 EN LAS CONDICIONES INT2 Y FRE2.

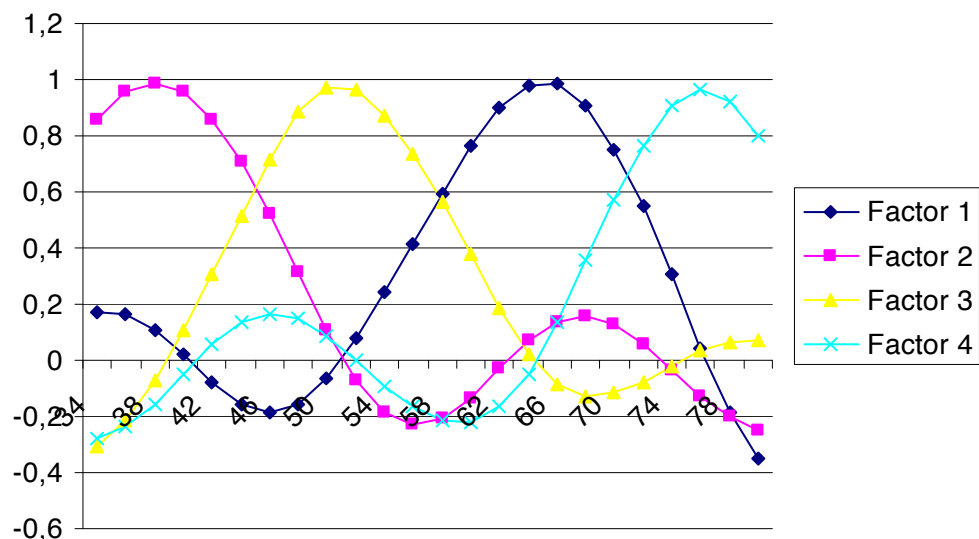


Figura 71 – Gráfico de la proyección de los vectores rotacionados en el espacio original de P50 en la condición de atención dirigida a la intensidad del segundo estímulo auditivo (INT2).

Latencia de 34 a 80 ms. P50A= Factor 3; P50B= Factor 1.

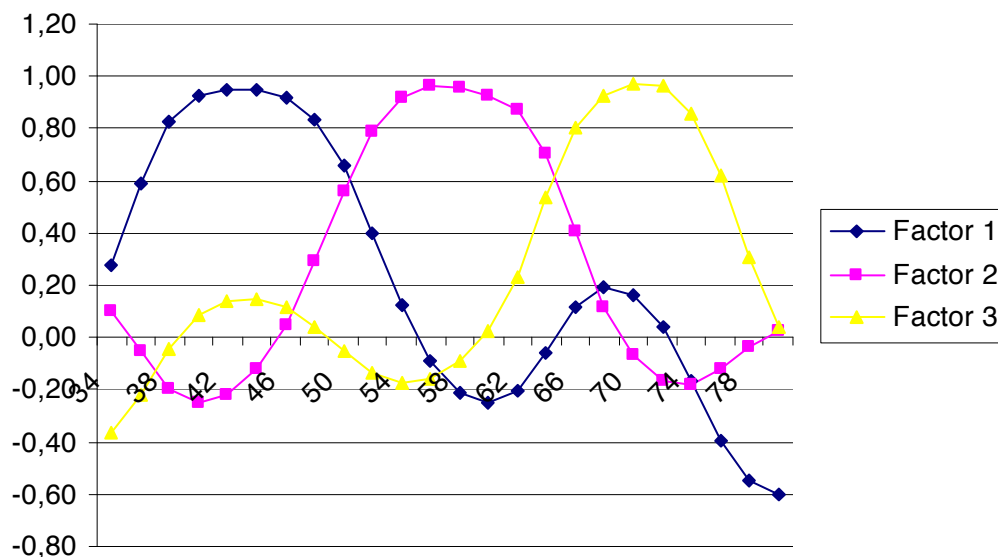


Figura 72 – Gráfico de la proyección de los vectores rotacionados en el espacio original de P50 en la condición de atención dirigida a la frecuencia del segundo estímulo auditivo (FRE2).

Latencia de 34 a 80 ms. P50A= Factor 1; P50B= Factor 2.

APÉNDICE V – VALORES DE QR, QD Y QX CALCULADOS PARA P50A Y P50B DERIVADOS DEL ACP EN INT2 Y FRE2 Y CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES QD Y QX A PARTIR DE LAS AMPLITUDES DIRECTAS DE P50.

En la Tabla 71 están los valores de los índices Q calculados para P50A y P50B en INT2 y en FRE2. Los índices Qd y Qx indican mecanismos de *gating out* para todos los tipos de pares, tanto para P50A como P50B, con la única excepción de P50A ante pares de estímulos con frecuencias decrecientes. Como se ha constatado en el estudio 1, hay una variabilidad en los mecanismos modulatorios individuales (hay individuos con mecanismos de *gating in* y otros con mecanismos de *gating out*) para los diferentes tipos de pares y en las dos condiciones (INT2 y FRE2). También se ha reiterado el hecho que el Qr es demasiado sensible a razones próximas a cero y, además propicia una gran influencia individual³³ en la media del grupo. Por ello, indica mecanismos de deshabitación para el P50A (para los pares con frecuencias crecientes) y el P50B (calculado para los pares con frecuencias crecientes y decrecientes) en FRE2.

³³ En la condición INT2, los valores individuales más bajos de Qr llegaron hasta -75.61 para S1S4 de P50B y hasta -45.24 para S1S2 de P50A. En la condición FRE2, los valores mínimos del Qr para los individuos llegaron hasta -24.56 para S1S6 de P50A, -30.65 para S1S5 de P50B. Los valores más elevados en esa condición fueron 77.22 para S1S5 y 167.48 para S1S6 de P50A y de 32.13 para S1S5 de P50B.

Tabla 71 – Razones (Qr), diferencias (Qd) y diferencias relativas (Qx) obtenidas a partir de la amplitud de P50 calculada utilizando ACP para cada uno de los pares de estímulos en las condiciones INT2 y FRE2. P50A es el factor más temprano y P50B es el factor más tardío (Las desviaciones típicas se presentan entre paréntesis).

		QR		QD		QX	
		P50A	P50B	P50A	P50B	P50A	P50B
INT2	S1S2	-1.12 (9.17)	-0.42 (4.50)	0.72 (1.17)	1.03 (1.07)	0.61 (0.83)	0.71 (0.79)
	S1S3	-1.94 (8.55)	-1.83 (10.39)	0.68 (1.12)	0.81 (0.95)	0.67 (1.03)	0.64 (0.87)
	S1S4	0.06 (1.41)	-3.27 (14.77)	1.24 (1.21)	2.02 (0.97)	0.76 (0.85)	1.18 (0.42)
FRE2	S1S2	-0.16 (3.99)	-0.48 (3.03)	0.28 (1.26)	0.99 (0.94)	0.22 (1.05)	0.77 (0.84)
	S1S5	7.97 (21.00)	1.18 (10.14)	0.29 (0.97)	0.31 (1.52)	0.29 (1.10)	0.36 (0.99)
	S1S6	9.56 (38.61)	1.12 (2.42)	-0.36 (1.39)	0.33 (1.19)	-0.43 (1.03)	0.16 (0.89)

En la Tabla 72 están las correlaciones entre los índices Qd y Qx calculados para P50 en las condiciones INT2 y FRE2 a partir de las amplitudes directas del PE.

Tabla 72 – Correlación entre los índices Qd y Qx calculados para P50 en las condiciones INT2 y FRE2 para cada uno de los pares de estímulos.

Qd-Qx	INT2			FRE2		
	S1S2	S1S3	S1S4	S1S1	S1S5	S1S6
P50	.916***	.888***	.939***	.912***	.805***	.937***

(*** significativo a $p < .001$)

APÉNDICE W – GRÁFICOS DE DISPERSIÓN DE LA AMPLITUD (μV) DE LOS 1^{OS} ESTÍMULOS EN LAS FASES TEST Y RETEST EN LA CONDICIÓN DE ATENCIÓN PASIVA.

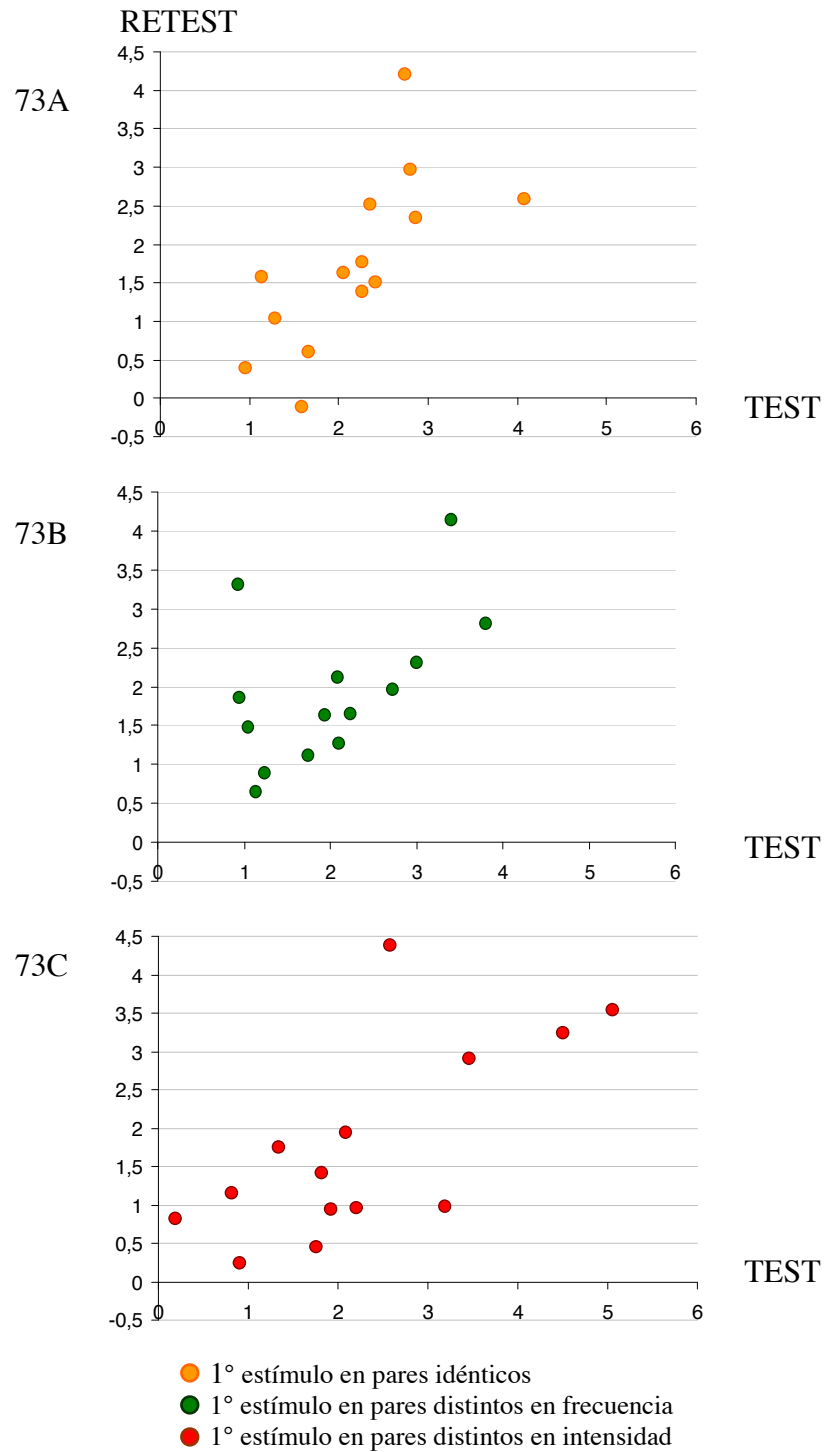


Figura 73 – Gráficos de dispersión de la amplitud (μV) de los primeros estímulos en test (eje x) y retest (eje y) en la condición de atención pasiva. Primeros estímulos en: pares idénticos (Figura 73A), distintos en frecuencia (Figura 73B) y distintos en intensidad (Figura 73C).