

Estudio de la onda P300 en niños con meningitis bacteriana

Gaya Vázquez José Antonio,* Álvarez Lam Ileana,**
 Perera González Maritza,*** Mijares Nodarse Eleina****

RESUMEN

Introducción y Objetivo: En la meningitis bacteriana se reportan secuelas neurológicas a largo plazo. Un grupo de ellas no se diagnostican fácilmente, como sucede con los trastornos neuropsicológicos, que se establecen a más largo plazo y pueden tener un efecto desfavorable en el proceso de aprendizaje del niño. Las técnicas neurofisiológicas pudieran resultar muy útiles con ese propósito. La onda P300 es un componente evocado tardío, relacionado con el procesamiento cognitivo de la información sensorial. Este trabajo propone utilizar este componente, para identificar secuelas neurocognitivas en niños que han padecido meningitis bacteriana. **Métodos:** Se examinaron 44 niños (entre cinco y siete años de edad) afectados de meningitis bacteriana en sus primeros dos años de vida, con una batería de pruebas que incluyó: examen físico neuropediátrico, evaluación neuropsicológica detallada, y un estudio de la onda P300 durante la ejecución de dos tareas de discriminación visual. **Resultados:** Las alteraciones electrofisiológicas encontradas con la onda P300 estuvieron expresadas en términos de asimetrías interhemisféricas patológicas, significativas para la disminución de amplitud y prolongación de latencia absoluta de este componente. Se lograron identificar 11 niños (25%) con resultados fisiológicos patológicos, de los cuales siete (64%), presentaron alteraciones en las otras evaluaciones realizadas, con un nivel de concordancia estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$). **Conclusiones:** 1) Los niños con meningitis bacteriana pueden presentar disfunciones neuropsicológicas a largo plazo, con implicaciones en su proceso de aprendizaje. 2) Las alteraciones encontradas con el estudio de P300 pueden considerarse como criterios de "riesgo electrofisiológico o neurofuncional" en la identificación de disfunciones neurocognitivas en niños pequeños. **Palabras clave:** meningitis, meningitis bacteriana, neopediátrica, neuropsicología, P300, potenciales evocados cognitivos.

P300 wave in children with bacterial meningitis

ABSTRACT

Introduction: In bacterial meningitis long term neurological sequelae have been reported. Some of these are subtle, for example, neuropsychological deficits are difficult to detect on formal assessment but they may adversely affect the children educational performance. The quantitative neurophysiologic techniques could be very useful with that purpose. P300 wave is a late positive component related with the detection of relevant sensorial information. The P300 wave is a widely used test assessing cognitive function but its clinical use remains controversial. **Objective:** In this study, we use this technique in order to identify 5 to 7 years long term neurocognitive sequelae in children previously affected by bacterial meningitis. **Methods:** 44 children were examined (ages ranged from) after acute stage of bacterial meningitis in their first 2 years of life. Tests battery included: neurological physical examination, detailed neuropsychological evaluation and a study of 'oddball' P300 wave (visual discrimination tasks). **Results:** The electrophysiological findings with the P300 wave were expressed in terms of significant latencies and amplitude asymmetries. A total of 11 children (25%) with abnormal physiologic results were identified. A statistically significant correspondence ($p \leq 0.05$) between the results of P300 wave and the other assessments was found. **Conclusions:** 1) Children with bacterial meningitis can present long term neurocognitive impairment with a negative impact in the learning process. 2) The electrophysiological findings in the study of P300 wave can be used as a criteria to predict cognitive dysfunction in young children affected previously by bacterial meningitis.

Key words: bacterial meningitis, cognitive evoked potentials, meningitis, neurocognitive, neopediátrica, P300.

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana (MB) es la enfermedad donde se reportan con mayor frecuencia secuelas neurológicas a largo plazo. Se ha encontrado una alta incidencia de retraso mental, parálisis cerebral, epilepsia, etc., así como de diferentes tipos de disfunciones sensoriales, especialmente auditivas y visuales.¹⁻⁵ Algunas secuelas no son

diagnosticadas fácilmente, en particular los trastornos neuropsicológicos (conducta, lenguaje, atención y otros), que pueden tener una repercusión desfavorable en el proceso normal de aprendizaje, y que han sido poco estudiados en la caracterización de niños y jóvenes afectados por procesos neuroinfecciosos severos.⁶⁻¹⁷

Se conocen un grupo variado de técnicas conductuales diseñadas para la evaluación temprana del desarrollo

* Especialista de 2do.Grado en Neurofisiología Clínica. Departamento de Audición y Lenguaje. Centro de Neurociencias de Cuba.

** Especialista de 1er. Grado en Pediatría. Master en Infectología. Servicio de Infectología. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler".

*** Licenciada en Psicología. Máster en Educación Especial. Departamento de Audiología y Neurofisiología. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler".

**** Especialista de 1er. Grado en Neurofisiología Clínica. Departamento de Audición y Lenguaje. Centro de Neurociencias de Cuba.

cognitivo. Sin embargo, este tipo de procedimiento, que suele consumir mucho tiempo, sólo permite evaluar el proceso mental a través de su resultado final, y no brinda información acerca del curso temporal y la organización interna del procesamiento de información. Los métodos neurofisiológicos, y en particular las técnicas cuantitativas, pudieran resultar muy útiles con este propósito, ya que constituyen una ventana funcional, objetiva, no invasiva, y de alta resolución temporal para el estudio y evaluación del sistema nervioso central (SNC). Entre estos métodos se encuentran los potenciales evocados relacionados a eventos (PRE), que se han convertido actualmente en la principal fuente de información sobre las bases neurales de los procesos cognitivos. Aunque ya ha sido descrita una gran variedad de ellos, relacionados con los procesos de percepción, atención selectiva, toma de decisión, reacciones de orientación y ciertas funciones del lenguaje, muy pocos de estos componentes han sido evaluados directamente en niños pequeños. Entre los más estudiados en estas edades se encuentra la onda P300, descrita originalmente por Sutton y cols.^{18,19}

La onda P300 es un componente positivo tardío que se obtiene durante la ejecución de una tarea conductual específica, y se registra con la misma distribución topográfica independientemente de la modalidad sensorial del estímulo utilizado. Existen numerosas evidencias que la relacionan con los procesos de evaluación temporal de una determinada tarea (codificación, identificación y categorización) independientemente de aquellos factores relacionados con la organización de la respuesta (planificación, selección, control y ejecución). En general, aunque no existe consenso en cuanto a su real significación, se ha utilizado como un indicador general del procesamiento cognitivo.^{20,21}

Este trabajo propone la utilización de los PRE, en particular del estudio de la onda P300, como un instrumento diagnóstico adicional o complementario que permita revelar la presencia de secuelas neurocognitivas en niños enfermos con MB.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron un total de 44 niños, con una distribución homogénea por sexo (28 varones y 16 hembras) y un rango de edad entre cinco y siete años, los cuales habían padecido MB en sus primeros dos años de vida. Cada uno de ellos fue evaluado con una batería de exámenes, que incluyó: examen físico neuropediátrico, una evaluación psicológica detallada, con la aplicación adicional de la prueba de Valett, que permite medir aptitudes básicas para el desarrollo del aprendizaje, y un estudio de PRE-P300 (durante la ejecución de dos tareas de discriminación visual).

Esta evaluación fue realizada durante el primer semestre del 2007, en las diferentes secciones (Neuropsicología, Neuropediátria, etc.) del Departamento de Audiología y Neurofisiología del Hospital Pediátrico Universitario "William Soler".

Para la realización de la investigación y la ejecución de los estudios se obtuvo, en todos los casos, el consentimiento informado de los padres.

EVALUACIÓN PSICOLÓGICA

Procedimiento experimental

La evaluación psicológica se realizó desde una perspectiva cuali y cuantitativa, con el objetivo de diagnosticar cualquier dificultad que pudiera influir negativamente en el progreso escolar.

- **Prueba de Valett.** Este examen constituye una recopilación de elementos pertenecientes a diferentes evaluaciones psicológicas destinadas a servir de ayuda en la valoración de un grupo de aptitudes básicas necesarias para el proceso de aprendizaje.²² Su exploración comprende las siguientes áreas: integración motriz y desarrollo físico, discriminación táctil-auditiva y visual, coordinación visuomotora, desarrollo del lenguaje y fluencia verbal, y desarrollo conceptual. Puede ser aplicada a niños entre dos y siete años de edad.

Los resultados obtenidos con esta prueba fueron clasificados en dos categorías: normal, cuando la destreza y capacidad demostrada por el niño al llevar a cabo las tareas, mostraba concordancia entre la edad cronológica y su edad mental, y positivo, cuando no se cumplía lo establecido para la categoría anterior.

La evaluación psicológica también nos permitió diagnosticar otras alteraciones psíquicas como fueron los trastornos de hiperreactividad sensorial y motora, timidez, etc., que junto a las alteraciones encontradas con la aplicación de la prueba de Valett constituyeron los criterios de positividad considerados para evaluar el resultado final del examen.

EVALUACIÓN NEUROPEDIÁTRICA

La evaluación neurológica infantil fue realizada a todos los niños, por un médico especialista siguiendo los lineamientos establecidos para este tipo de examen (Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en Pediatría, 1986).²³ Todos los niños contaban con una apariencia física normal, y recién iniciaban sus primeras experiencias escolares.

En el análisis retrospectivo del proceso neuroinfeccioso, no se pudo obtener toda la información clínica necesaria

para establecer comparaciones y correlaciones útiles con los resultados de este trabajo. Se pudo registrar el germen causante de la enfermedad, sólo en 14 niños, y los agentes patógenos reportados fueron: *Haemophilus influenzae*/tipo b (36%), *Streptococcus*/grupo B (29%), *Streptococcus pneumoniae* (21%), y *Neisseria meningitidis* (14%).

EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA (PRE-P300)

Condiciones generales

Para la realización del estudio de la onda P300 se utilizó el equipo cubano MEDICID-3E (Neuronic S.A, Havana), y sus programas complementarios para la ejecución de pruebas psicofisiológicas.²⁴

Para el registro de la señal bioeléctrica se utilizaron electrodos de superficie, de plata clorurados (Ag/AgCl), colocados sobre diferentes regiones del cuero cabelludo (F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T5, O1, O2, Fz, Cz, Oz), según establece el Sistema Internacional 10-20.²⁵ Se colocaron adicionalmente dos electrodos para el control de los movimientos oculares.

Procedimiento experimental

Se registró la actividad bioeléctrica cerebral durante la ejecución de un paradigma experimental tipo oddball, que consistía en detectar (mediante la presión de un botón) en una secuencia alternante y aleatoria de dos estímulos visuales, el que aparece de manera infrecuente (estímulo relevante). Cada sujeto realizaba la tarea experimental en dos condiciones:

1. Discriminación entre dos estímulos geométricos (barras horizontales y verticales).
2. Discriminación entre dos figuras nominables (barquillo de helado y perro).

En cada condición se presentaron 100 estímulos visuales con probabilidades relativas de 0.27 para el estímulo relevante, y de 0.73 para el estímulo irrelevante.

Los segmentos de registro útiles se promediaron por separado para cada tipo de estímulo (relevante y no relevante), de manera que para cada sujeto y en cada condición se obtuvieron dos secuencias de PRE. Las mediciones de amplitud correspondieron al valor diferencia entre la media de amplitud en la ventana de tiempo donde aparece la onda P300 y la media de amplitud determinada en la secuencia pre-estímulo. Las mediciones de latencia se realizaron en el punto de máxima amplitud del componente evaluado.

Se calcularon (para cada tipo de estímulo y sitio de registro) la media (x) y la desviación estándar (DE) de los valores de latencia y amplitud de los componentes de la respuesta evocada. La distribución topográfica de estos componentes fue representada a través de un sistema de mapas de amplitud. Para el componente P300, este mapa se obtuvo a partir del potencial diferencia (PD) entre el PRE del estímulo relevante (infrecuente) y el PRE del estímulo irrelevante (frecuente).

Se realizaron las comparaciones de los resultados del estudio de la onda P300 con una muestra de 15 niños (nueve varones) sanos (grupo Control), pareados en edad con la muestra de niños que habían padecido meningitis bacteriana. Estos niños, no tenían antecedentes de ninguna enfermedad y presentaban examen físico neuropediátrico normal.

Los criterios de clasificación, tratándose de una muestra de niños pequeños para este tipo de evaluación, se establecieron considerando como positivos/patológicos los valores de latencia del componente P300 por encima del 90 percentil (90p), y los valores de amplitud del componente P300 por debajo del 10 percentil (10p).

RESULTADOS

Evaluación psicológica

Con la evaluación psicológica se examinaron un total de 44 niños. De ellos, 28 (64%) fueron clasificados como normales, y 16 (36%) como positivos. Dentro de este último grupo, siete niños presentaron alteraciones importantes en los requisitos necesarios para poder desarrollar un proceso de aprendizaje sin dificultades, por lo que fueron concluidos, también, como positivos con la prueba de Vallet. Las áreas reportadas como de mayor dificultad fueron: desarrollo del lenguaje-fluencia verbal, y desarrollo conceptual, aunque en los niños más afectados, las dificultades se pusieron de manifiesto en todas las áreas exploradas.

La tabla 1 muestra, en por cientos (%), las diferentes naturalezas de todos los trastornos psicológicos encontra-

Tabla 1
Naturaleza de todos los trastornos psicológicos (expresada en por cientos) encontrados en el grupo de 16 niños con resultados positivos

	%
Trastorno de aprendizaje	44
Hiperactividad	25
Distractibilidad	19
Enuresis	6
Timidez	6

dos. Los niños con resultados positivos con la prueba de Valett aparecen representados como Trastorno del Aprendizaje. Fueron identificados, además, nueve niños (56%) con otras alteraciones diversas (distractibilidad, hipercinesia, etc.) que por su relevancia pudieran incidir desfavorablemente en el proceso de aprendizaje del niño.

Evaluación neuropediátrica

Ninguno de los niños seleccionados en este estudio resultaba severamente dañado por la meningitis bacteriana. De hecho, se pudo establecer, en un grupo de ellos, que habían desarrollado el episodio inicial de su enfermedad con muy pocas o ninguna de las complicaciones más frecuentemente descritas.

En la evaluación neurológica infantil fueron detectados sólo tres niños con examen general positivo: dos niños con antecedentes patológicos de convulsiones fe-

briles, uno de ellos con ligero trastorno de coordinación y discreta adiadocinesia (actualmente continua estudio) y 1 niño con discreta hemiparesia crural, izquierda, a franco predominio distal, con sensibilidad y reflectividad conservada, y sin afectaciones evidentes en la marcha.

Evaluación neurofisiológica (PRE-P300)

En general, se pudo observar la modulación funcional típica descrita para este componente.^{20,21,26} En la figura 1 se presenta la gráfica de los PRE obtenidos en el grupo Control para los estímulos frecuente e infrecuente, durante la realización de ambas tareas de discriminación visual. El componente P300 (señalado con flecha) incrementa su amplitud hacia regiones posteriores, y es mucho mayor en las respuestas obtenidas con el estímulo infrecuente (relevante).

En la tabla 2 (A y B) se muestran los valores medios (\bar{x}), así como su desviación estándar (DE), de latencia y amplitud obtenidas en nuestra muestra control, para el componente P300, en una selección de las derivaciones electroencefalográficas más significativas. En ella aparecen también los valores de latencia y amplitud entre 10p y 90p.

Las alteraciones encontradas en el estudio de la onda P300 estuvieron expresadas en términos de asimetrías interhemisféricas patológicas: asimetrías de latencia (respuestas con valores de latencia del componente P300 por encima del 90p) y asimetrías de amplitud (respuestas con valores de amplitud del componente P300 por debajo del 10p). Con estos criterios se lograron identificar un total de 11 niños (25% del total de la muestra) con resultados positivos/patológicos.

En la figura 2 se muestran los mapas de amplitud obtenidos a partir de los registros de PRE durante una de las tareas de discriminación visual, con figuras

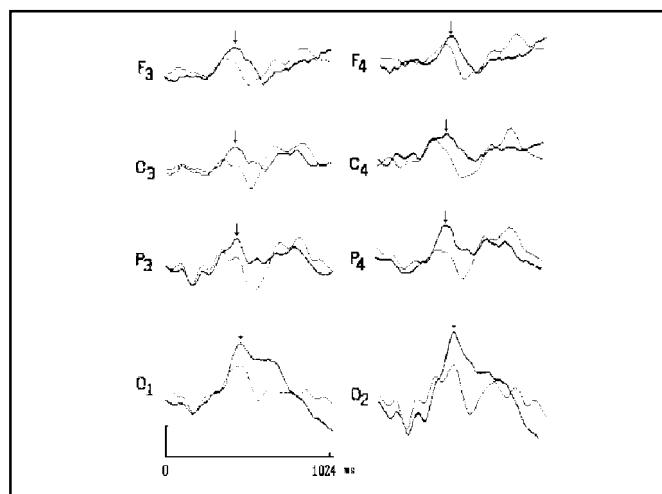


Figura 1. Modelación funcional de la onda P300 en el grupo de niños sanos.

Tabla 2.

Valores del componente P300 en el grupo Control para el estímulo infrecuente en las tareas de discriminación visual

Derivaciones	Barras				Figuras			
	\bar{x}	DS	10p	90p	\bar{x}	DS	10p	90p
A. Valores de latencia								
P3	581	85	464	692	534	89	440	672
P4	589	86	460	680	536	86	440	640
O1	586	79	488	672	511	82	436	650
O2	577	84	472	672	510	67	432	590
B. Valores de amplitud								
P3	7.8	6	0.5	16.6	8.4	5	2.2	16.0
P4	6.0	5	0.1	12.6	7.3	4	2.4	13.6
O1	9.9	7	0.1	20.8	17.3	10	1.0	28.0
O2	9.8	7	1.5	17.8	17.2	10	4.6	27.2

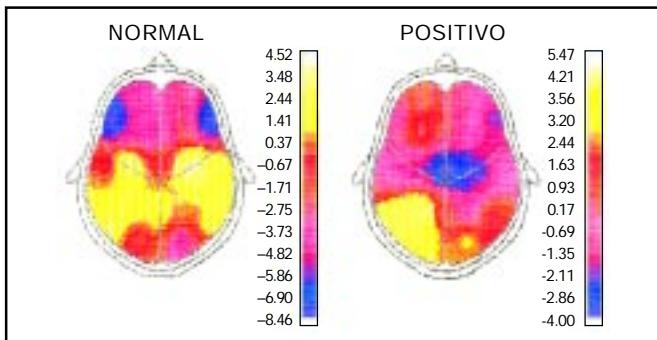


Figura 2. Mapas de amplitud (todas las derivaciones) obtenidos en la representación de la onda P300.

Tabla 3
Análisis de concordancia de los resultados del estudio de la onda P300 y de la evaluación clínica. Tabla de contingencia

		Onda P300	
		Normal	Positivo
Evaluación clínica	Normal	23 (52.3%)	4 (9.1%)
	Positivo	10 (22.7%)	7 (15.9%)

$n = 44$. $\chi^2 = 3.59$. $p = 0.0380$.

geométricas (barras). El mapa de la izquierda, corresponde al mapa promedio normal (grupo Control) donde puede observarse la distribución topográfica simétrica que caracteriza a este componente, con los valores de máxima amplitud concentrados hacia regiones centro-posteriores. En el mapa de la derecha, están representados los resultados positivos de un niño con un importante trastorno de atención y ligero retraso escolar. Se observa una franca asimetría en la distribución topográfica de la onda P300, caracterizada por una respuesta pequeña en región posterior derecha, en comparación con la que se obtiene en la misma región del hemisferio izquierdo.

La tabla 3 muestra el análisis de concordancia entre los resultados del estudio de la onda P300 y el resto de las evaluaciones aplicadas (representadas en la tabla con el término de evaluación clínica). Del total de 11 niños con resultados positivos en el estudio de la onda P300, siete de ellos (64%) presentaban, también, alteraciones en el resto de las pruebas realizadas: cuatro niños con trastornos neuropsicológicos diversos, un niño con examen neuropediátrico positivo, y dos niños con ambas evaluaciones positivas. Se puede asegurar que existe un grado importante de confirmación para las alteraciones electrofisiológicas encontradas en el estudio de la onda P300, que alcanza un nivel de correspondencia con significación estadística (para $p \leq 0.05$).

DISCUSIÓN

Considerando una valoración integral de los resultados obtenidos, podemos señalar que las técnicas neurofisiológicas cuantitativas parecen ser capaces de revelar un grupo de secuelas neurológicas y cognitivas más sutiles y discretas, que afectan fundamentalmente la dinámica normal de los procesos mentales, y que puede influir desfavorablemente en el proceso de aprendizaje, desarrollo del lenguaje, rendimiento escolar, etc. Este tipo de alteraciones solo pueden ser detectadas de forma precoz, aumentando la sensibilidad de los métodos diagnósticos, siempre que estos sean capaces de demostrar claramente su consistencia.

Los resultados encontrados en este trabajo, a partir del estudio de la onda P300, mediante la detección significativa de asimetrías interhemisféricas patológicas, y su correspondencia con diferentes disfunciones neuropsicológicas, se constituyen como una clara evidencia de la presencia de este tipo de secuelas, en niños pequeños afectados por procesos neuroinfecciosos severos, como la meningitis bacteriana. Pudíramos afirmar, entonces, que el estudio de la onda P300 nos permite identificar, de manera objetiva, un nuevo subgrupo de niños "en riesgo" de padecer disfunciones neurocognitivas.

Este tipo de hallazgo parece corresponderse bien con lo que se está reportando en la literatura especializada en los últimos tiempos. Posiblemente, algo enmascaradas aún por las cifras de elevada morbi-mortalidad (sin superarse totalmente) de las enfermedades infecciosas del sistema nervioso central (meningitis bacteriana, malaria, etc.) se van esclareciendo las evidencias que establecen que este tipo de secuelas, neurocognitivas, más sutiles y menos estudiadas, pueden estar presentes en niños y jóvenes afectados. Neville (2001)¹⁰ y Ames y cols. (1998)¹⁴ reportaron la presencia de disfunciones cognitivas ligeras y trastornos de conducta. Pikis y cols. (1996)¹⁶ describieron también problemas conductuales, pero asociados a trastornos del aprendizaje y bajo rendimiento escolar. Van Hensbroek y cols. (1997)¹⁵ y Salih y cols. (1991)¹⁷ refirieron encontrar daño significativo en los procesos de adquisición del lenguaje que afectan el desarrollo normal del aprendizaje, en niños afectados por meningitis bacteriana y malaria cerebral, respectivamente. Wellmer y cols. (2000)¹³ detectaron deficiencias en el aprendizaje a partir de dificultades de memoria. Grimwood y cols. (2000)¹¹ describieron la presencia de disfunciones cognitivas sutiles muy difíciles de detectar mediante los estudios formales, en niños aparentemente sanos, sobrevivientes de procesos neuroinfecciosos severos. Finalmente, Carter y cols. (2003),⁶ en un amplio trabajo de revisión sobre este tema,

que abarca el análisis de más de 45 trabajos publicados en los últimos 25 años, y circunscritos a la edad pediátrica, refirieron que el daño en las funciones motoras y cognitivas pudieran considerarse las secuelas de tipo persistentes más frecuentes en los procesos infecciosos cerebrales, con un elevado costo económico y social.

En los últimos años, se han acumulado evidencias que sugieren que las técnicas neurofisiológicas cuantitativas, como los PRE, pueden detectar diferentes grados de disfunción cerebral en numerosas enfermedades neuropsiquiátricas.²⁷⁻³⁴ Se han reportado correlaciones positivas entre los resultados del estudio de la onda P300 y del electroencefalograma cuantitativo evidenciando deficiencias cognitivas, en pacientes alcohólicos²⁷ e hipertensos.²⁸ Alonso-Prieto y cols. (2004, 2002),²⁹⁻³¹ en una serie de trabajos relacionados, describieron correlaciones significativas entre las modificaciones de la onda P300 y los trastornos de memoria y de atención en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Fernández-Lastra y cols. (2001),³² encontraron asociaciones significativas entre el retardo de latencia de la onda P300 y el deterioro cognitivo característico de la enfermedad de Alzheimer. Existen otros reportes en la literatura, fundamentalmente en pacientes adultos, que describen estas modificaciones en el comportamiento fisiológico de la onda P300, dadas por retardo de su latencia y significativas reducciones de la amplitud del componente, en el diagnóstico cognitivo de la esquizofrenia,³³ en la esclerosis múltiple,³⁴ etc.

En niños y adolescentes, evidencias similares suelen encontrarse en menor número.³⁵⁻³⁸ Arrabal-Terán y cols. (2004),³⁶ en un estudio muy interesante de la onda P300 en recién nacidos con muy bajo peso (inferior a 1,500 gramos) reportaron la presencia de un retardo del componente P300 (y N200) en aquellos niños con evidencias electroencefalográficas de inmadurez cerebral. También se describen en los trastornos de la atención (con hiperactividad),^{35,37} y de la lectura.³⁸

El estudio de los PRE, y en particular, de la onda P300 pudiera convertirse en un instrumento objetivo y útil para ayudarnos a establecer, al menos en un momento inicial, la presencia de determinado “riesgo electrofisiológico o riesgo funcional” de daño al SNC, al revelarnos alteraciones cognitivas más sutiles que parecen afectar la dinámica del desarrollo normal de los procesos neuropsicológicos e influir desfavorablemente en el aprendizaje de los niños afectados.

REFERENCIAS

1. Chin-Jun C, Wen-Neng C, Li-Tung H, Son-Chei H, Yin-Chao C, Pi-Lien H, et al. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain & Development* 2004; 26: 168-75.
2. Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckman C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at 5 years. *BMJ* 2001; 323: 1-5.
3. Taylor HG, Schatschneider C, Minich NM. Longitudinal outcomes of bacterial meningitis in school-age children. *Neuropsychology* 2000; 14: 509-18.
4. Martínez-León M, García-Martín FJ, Martínez-Mariño MI, Martínez-Valverde A. Meningitis bacterianas. Estudio clínico-epidemiológico. Revisión de 8 años (1988-1995). *Ann Esp Pediatr* 1998; 48: 277-82.
5. Schlech WF. The epidemiology of bacterial meningitis. In: Schonfeld H, Helwig H (eds.). *Bacterial Meningitis. Antibiotic Chemoter.* Switzerland: Basel Karger; 1992, p. 5-9.
6. Carter JA, Neville BG, Newton CR. Neuro-cognitive impairment following acquired central nervous system infections in childhood: a systematic review. *Brain Res Rev* 2003; 43: 57-69.
7. Halket S, de Louvois J, Holt DE, Harvey D. Long term follow up after meningitis in infancy: behaviors of teenagers. *Arch Dis Child* 2003; 88: 395-8.
8. Sittiger H, Muller M, Schweizer I, Merkelbach S. Mild cognitive impairment after viral meningitis. *J Neurol* 2002; 249: 554-60.
9. Fellick JM, Sills JA, Marzouk O, Hart CA, Cooke RWI, Thomson APJ. Neurodevelopmental outcome in meningococcal disease: a case-control study. *Arch Dis Child* 2001; 85: 6-11.
10. Neville BG. Paediatric Neurology, In: Donaghay M (ed.). *Brain's Disease of the Nervous System.* 11th. Ed. Oxford: Oxford University Press; 2001, p. 62-76.
11. Grimwood K, Anderson P, Anderson V, Lesley T, Nolan T. Twelve year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects. *Arch Dis Child* 2000; 83: 111-6.
12. Merkelbach S, Sittiger H, Schweizer I, Muller M. Cognitive outcome after bacterial meningitis. *Acta Neurol Scan* 2000; 102: 1-6.
13. Wellmer A, Noeske C, Gerber J, Munzel U, Nau R. Spatial memory and learning deficits after pneumococcal meningitis. *Neurosci Lett* 2000; 296: 137-40.
14. Amess PN, Baudin J, Townsend J, Meek J, Roth SC, Neville BG, Wyatt JS, Stewart A. Epilepsy in very preterm infants: neonatal cranial ultrasound reveals a high-risk subcategory. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 724-30.
15. van Hensbroek MB, Palmer A, Jaffar S, Schneider G, Kwiatkowski D. Residual neurologic sequelae after childhood cerebral malaria. *J Pediatr* 1997; 131: 125-9.
16. Pikis A, Kavaliotis J, Tsikoulas J, Andrianopoulos P, Venzon D, Manios S. Long-term sequelae of pneumococcal meningitis in children. *Clin Pediatr* 1996; 35: 72-8.
17. Salih MA, Khaleefa OH, Bushara M, Taha ZB, Musa ZA, Kamil I, et al. Long term sequelae of childhood acute bacterial meningitis in a developing country. A study from Sudan. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 175-82.
18. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150: 1187-8.
19. Sutton S, Tueting P, Zubin J, John ER. Information delivery and the sensory evoked potential. *Science* 1967; 155: 1436-9.
20. Polich J. P300 in clinical applications. In: Niedermeyer E, Lopes-da Silva F (eds.). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields.* 4th. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, p. 1073-92.
21. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 456-79.
22. Valett ER (ed.) *Evaluación del Desarrollo de las Aptitudes Básicas para el Aprendizaje.* Consulting Psychologist Press Inc. Adaptación española: TEA Ediciones; 1987.
23. Ministerio de Salud Pública de Cuba (ed.). *Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en Pediatría.* La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1986.
24. Digital Electroencephalograph MEDICID 03. *Users Manual.* Versión 1.2. Neurocybernetic Group. CENIC; 1989.
25. American EEG Society. *Clinical Evoked Potentials Guidelines.* Recommended standards for normative studies of evoked potentials,

- statistical analyses of results and criteria for clinically significant abnormality (Revised 1995).* *J Clin Neurophysiol* 1996; 2: 131-68.
- 26. Becsedi E, Eroglu C, Demiralp T, Schurmann M. *Topological distribution of oddball P300 responses.* *Int J Psychophysiol* 2001; 39: 213-20.
 - 27. de Quesada-Martínez ME, Díaz-Pérez GF, Herrera Ramos A, Tamayo-Porras M, Rubio-López R. *Características del electroencefalograma cuantitativo y trastornos cognitivos en pacientes alcohólicos.* *Rev Neurol* 2007; 44: 81-8.
 - 28. de Quesada-Martínez ME, Blanco-García M, de Quesada-Díaz L. *Potenciales evocados cognitivos en pacientes con hipertensión arterial no complicada.* *Rev Neurol* 2005; 40: 523-31.
 - 29. Alonso-Prieto E, Palmero-Soler E, Trujillo-Matiendo C, Cuspineda-Bravo E, Suárez-Luis I. *Potenciales relacionados con eventos y diagnóstico de las alteraciones de la memoria verbal a corto plazo en la enfermedad cerebrovascular.* *Rev Neurol* 2004; 39: 521-4.
 - 30. Alonso-Prieto E, Palmero-Soler E, Cuspineda-Bravo E, Cordero-Eiriz A, Trujillo-Barreto N, Trujillo-Matiendo C, et al. *Diagnóstico cognitivo en la enfermedad cerebrovascular mediante potenciales relacionados con eventos: fuentes anatómicas generadoras de la P300.* *Rev Neurol* 2004; 38: 229-33.
 - 31. Alonso-Prieto E, Álvarez-González MA, Fernández-Concepción O, Jiménez-Conde A, Machado C. *Utilidad del P300 como herramienta para el diagnóstico de alteraciones de la atención sostenida en la enfermedad cerebrovascular isquémica.* *Rev Neurol* 2002; 34: 1105-9.
 - 32. Fernández-Lastra A, Morales-Rodríguez M, Penzol-Díaz J. *Estudio neurofisiológico y potenciales evocados P300 en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer.* *Rev Neurol* 2001; 32: 525-8.
 - 33. Martín-Loeches M, Muñoz F, Hinojosa JA, Molina V, Pozo MA. *El componente P300 de los potenciales evocados en la valoración de la esquizofrenia: nuevas evidencias y visiones de futuro.* *Rev Neurol* 2001; 32: 250-8.
 - 34. Casanova-González MF, Cabrera-Gómez JA, Aquino-Cías J, Aneiros-Rivas R, Fernández-Bermúdez R. *Evaluación neurofisiológica en pacientes con esclerosis múltiple clínica definida con especial referencia al estudio de la onda P300.* *Rev Neurol* 1999; 29: 1134-7.
 - 35. Idíazábal-Alecha MA, Rodríguez-Vázquez S, Guerrero-Gallo D, Vicent-Sardinero X. *Utilidad de los potenciales evocados cognitivos en la valoración de la efectividad del tratamiento con metilfenidato en niños con trastorno de déficit de atención con hiperactividad.* *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl. 1): S37-42.
 - 36. Arrabal-Terán MC, Mateos-Mateos R, Valle-Trapero M, Pérez-Serrano JM, Martínez-Arias R, Arizcun-Pineda J. *Estudio de potenciales evocados cerebrales en niños de muy bajo peso al nacimiento.* *Rev Neurol* 2004; 39: 105-8.
 - 37. Idíazábal MA, Palencia-Taboado AB, Sangorrin J, Espadaler-Gamissans JM. *Potenciales evocados cognitivos en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.* *Rev Neurol* 2002; 34: 301-5.
 - 38. Silva-Pereyra J, Fernández T, Harmony T, Bernal J, Galán L, Díaz-Comas L, et al. *Delayed P300 during Sternberg and color discrimination tasks in poor readers.* *Int J Psychophysiol* 2001; 40: 17-32.



Correspondencia: Dr. José Antonio Gaya Vázquez

Departamento de Audición y Lenguaje

Centro de Neurociencias de Cuba

Ave. 25 y 158, No. 15202. Playa

POB 6880

La Habana, Cuba.

Tel.: (537) 208-4461

Fax: (537) 208.6707

Correo electrónico: gaya@cneuro.edu.cu