

Contribución Original

Liane Aguilar-Fabré¹,
Joaquín Gabriel González-
Loyola¹, Herbert Luis
Hernández-Montiel¹, Celso
Hernández-Montiel¹, Lorena
Martínez-Martínez¹, Genaro
Vega-Malagón¹, René Francisco
Rodríguez-Valdés¹

¹Clínica del Sistema Nervioso.
Departamento de Investigación
Biomédica.
Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de
Querétaro. Querétaro, México

Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral en la Enfermedad de Parkinson.

Brainstem auditory evoked potentials in Parkinson disease

Resumen

Introducción: La Enfermedad de Parkinson se caracteriza por una disfunción principalmente en el sistema dopaminérgico "nigrostriatal" pero también están involucrados otras áreas dopaminérgicas y no dopaminérgicas en el cerebro, fundamentalmente en el tallo cerebral.

Objetivo: Estudiar el estado funcional de la vía auditiva en el tallo cerebral en un grupo de pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson.

Material y Método: Se estudiaron 16 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson y 20 sujetos controles sanos mediante Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC). El PEATC se obtuvo mediante la estimulación monoaural utilizando un chasquido de polaridad alternante, a una intensidad de 80 dB HL. Con la finalidad de evaluar si existían diferencias significativas entre el grupo control y los enfermos de Parkinson se realizó un test U-Mann Whitney.

Resultados: No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de las latencias absolutas de las ondas I, III y V, ni en el análisis de las latencias interpico I-III, III-V y I-V en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la vía auditiva a nivel del Tallo Cerebral no está comprometida en los pacientes con EP.

Palabras clave.

Enfermedad de Parkinson, Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral, Sistema dopaminérgico.

Abstract

Introduction: Parkinson disease is characterized mainly by dysfunction of the nigrostriatal dopaminergic system, but are also involved other dopaminergic and non-dopaminergic brain systems, principally within the brain stem.

Objective: To study the functional status of the auditory pathway in the brainstem in a group of patients with diagnosis of Parkinson disease.

Material and Methods: A total of 16 patients with Parkinson disease and 20 healthy subjects were studied. For each group both ears were investigated by brainstem auditory evoked potentials (BAEPs). All recordings of BAEPs were performed using 80 dB HL alternating polarity clicks. In order to assess whether there were significant differences between the control group and patients with Parkinson disease, the U-Mann Whitney test was performed.

Results: There were no significant differences in the absolute latencies of waves I, III and V and interpeak latencies I-III, III-V and I-V in patients with Parkinson disease, as compared with healthy controls.

Conclusions: These results suggest that auditory pathway in the brainstem is not involved in patients with Parkinson disease.

Keywords

Parkinson's disease, Brainstem Auditory Evoked Potentials, dopaminergic system.

Correspondencia:

René Francisco Rodríguez-Valdés.
Clínica del Sistema Nervioso. Departamento de Investigación Biomédica.
Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro.
Calle Clavel No. 200. Col Prados de la Capilla. Querétaro. Qro. México.
Código Postal 76170.
Teléfonos: (442) 1921200 extensión: 6252.
Correo electrónico: lafrvv@yahoo.com

Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo progresivo caracterizado por síntomas motores severos, el cual afecta aproximadamente al 1% de la población mayor de 50 años. Esta condición neurológica común, típicamente es descrita en términos de una tríada clásica: bradicinesia, rigidez y temblor en reposo combinado con una pérdida en el control postural normal.^{1,2} También representa un problema socio-sanitario de primer orden, por su creciente prevalencia en relación con el envejecimiento de la población y la complejidad de su manejo.

Las evidencias clínicas y fisiopatológicas indican que la EP es primariamente un trastorno motor relacionado a una disfunción de los ganglios basales, aunque frecuentemente se ven asociados déficits autonómicos, problemas cognitivos y síntomas sensoriales positivos.¹

Como enfermedad neurodegenerativa se caracteriza por la muerte relativamente selectiva de subtipos neuronales, más notable en la vía dopaminérgica nigroestriatal, la principal fuente de impulsos dopaminérgicos a los ganglios basales, pero también otras áreas dopaminérgicas y no dopaminérgicas en el cerebro y fundamentalmente en el tallo cerebral. Sin embargo, el daño no está restringido a estas estructuras sino que existe una participación del sistema nervioso central, periférico y autónomico.¹

Los Potenciales Evocados Auditivos del Tallo Cerebral (PEATC), se obtienen a través de la estimulación acústica y se registran sobre el cuero cabelludo. Este potencial consiste en una secuencia de ondas con latencia inferiores a los 10 milisegundos (mseg) después de aplicado el estímulo y son habitualmente utilizados en la práctica clínica para evaluar la función del nervio y la vía auditiva en el tallo cerebral.³

El propósito de esta investigación es estudiar el estado funcional de la vía auditiva en el tallo cerebral en un grupo de pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson.

Métodos

En el estudio fueron incluidos 16 pacientes con EP, diagnosticados aplicando los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)⁴ y se encontraban en el estadio 2 de la Escala de Hoehn y Yahr 5 de la Enfermedad de Parkinson.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que tuvieran antecedentes personales y/o familiares de enfermedades audiológicas, que padecieran otras enfermedades neurológicas u enfermedades sistémicas que afectaran la función auditiva tales como: la diabetes mellitus, vasculitis, esclerosis múltiples, polineuropatías debido a otras enfermedades. El grupo control estuvo compuesto por 20 sujetos sanos que cumplieron los mismos criterios de exclusión. Todos los pacientes tenían tratamientos con drogas dopamiméticas.

Los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral se obtuvieron en un sillón confortable colocado en una habitación sonoamortiguada, climatizada y en ambiente de semi-oscuridad.

Los registros de PEATC se realizaron con un equipo Audix 5 de Neuronic SA. Se realizó estimulación monoaural a través de audífonos, utilizando un chasquido de polaridad alternante, a una intensidad de 80 dB HL, frecuencia de estimulación 17 Hz, duración del estímulo 0.1 mseg y 2000 promediaciones del estímulo. Se utilizaron electrodos de superficie de disco de plata, el electrodo activo se colocó sobre la mastoides ipsilateral al oído estimulado mientras el electrodo de referencia se ubicó sobre el vértece (Cz según el sistema internacional de colocación de electrodos 10/20); el electrodo de tierra se colocó sobre la mastoides contralateral. Los registros fueron realizados con valores de impedancia por debajo de 5 Kohms. Se obtuvieron 2 o más réplicas de las respuestas en cada oído con la finalidad de confirmar la presencia del potencial. Una vez obtenido el PEATC se evaluaron las latencias absolutas de las ondas I, III y V así como los intervalos interpicos I-III,

III-V y I-V. El valor de latencia absoluta e interpico fue expresado en milisegundos (mseg).

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Querétaro y cumplió con las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

El análisis estadístico de los datos se realizó aplicando el test para diferencias de medias y proporciones del software Statistic 8 para Windows y una prueba no paramétrica para muestras independientes, test U-Mann Whitney, aceptándose como estadísticamente significativa $p < 0.05$. Todos los datos fueron presentados como el valor medio \pm desviación estándar (DE).

Resultados

Se estudiaron 16 pacientes con EP (9 mujeres y 7 varones) con una media de edad de 67.75 años (rango de edad 56-81 años) y 20 sujetos sanos (12 mujeres y 8 varones) con una media de edad de 66.23 años (rango de edad 56-71 años). No existían diferencias significativas al comparar ambos grupos, con respecto a la edad ($p=0.49$) y sexo ($p= 0.82$).

En la *Tabla 1* se presentan los valores de las latencias absolutas de las ondas I, III, V y los intervalos interpicos I-III, III-V y I-V para ambos grupos así como el valor de la p resultante del análisis estadístico. La comparación de las latencias de las ondas I, III y V así como los intervalos interpicos de los PEATC obtenidos para ambos oídos en los pacientes con enfermedad de Parkinson se puede observar en la *Tabla 2*.

PEATC Latencias	Grupo Parkinson Media \pm DE	Grupo Control Media \pm DE	Valor -p
OÍDO IZQUIERDO			
Onda I	1.918 \pm 0.303	1.981 \pm 0.136	0.513
Onda III	4.216 \pm 0.306	4.203 \pm 0.203	0.836
Onda V	6.208 \pm 0.460	6.067 \pm 0.293	0.407
Intervalo I-III	2.263 \pm 0.444	2.219 \pm 0.210	0.750
Intervalo III-V	2.002 \pm 0.522	1.881 \pm 0.277	0.836
Intervalo I-V	4.305 \pm 0.569	4.091 \pm 0.334	0.347
OÍDO DERECHO			
Onda I	1.858 \pm 0.241	1.934 \pm 0.245	0.390
Onda III	4.165 \pm 0.291	4.177 \pm 0.319	0.588
Onda V	6.119 \pm 0.354	6.074 \pm 0.198	0.566
Intervalo I-III	2.308 \pm 0.325	2.249 \pm 0.245	0.435
Intervalo III-V	1.956 \pm 0.355	1.878 \pm 0.287	0.308
Intervalo I-V	4.263 \pm 0.396	4.125 \pm 0.285	0.238

DE: Desviación estándar,

PEATC Potenciales Evocados Auditivos de Tallo cerebral,
 $p < 0.05$

Tabla 1. Comparación de las latencias de los PEATC entre el grupo con Enfermedad de Parkinson y el grupo Control.

PEATC Latencias	Oído izquierdo Media \pm DE	Oído derecho Media \pm DE	Valor -p
OÍDO IZQUIERDO			
Onda I	1.918 \pm 0.303	1.858 \pm 0.241	0.54
Onda III	4.216 \pm 0.306	4.165 \pm 0.291	0.63
Onda V	6.208 \pm 0.460	6.119 \pm 0.354	0.54
Intervalo I-III	2.263 \pm 0.444	2.308 \pm 0.325	0.74
Intervalo III-V	2.002 \pm 0.522	1.956 \pm 0.355	0.77
Intervalo I-V	4.305 \pm 0.569	4.263 \pm 0.396	0.81

DE: Desviación estándar,

PEATC Potenciales Evocados Auditivos de Tallo cerebral,
 $p < 0.05$

Tabla 2. Comparación de las latencias de los PEATC entre el oído izquierdo y derecho en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Discusión

El Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral consiste en una secuencia de ondas que ocurren en los primeros 10 segundos después de aplicado un estímulo acústico y reflejan la actividad sincronizada de poblaciones neuronales. Las estructuras relacionadas con la generación de la onda I son las células del ganglio espiral en la cóclea. La onda II es generada por las células del núcleo coclear. Las células globulares de la parte posterior del núcleo coclear anteroventral y la parte anterior del núcleo coclear posteroventral son las principales poblaciones neuronales involucradas en la generación de la onda II. La onda III se genera en los núcleos cocleares y el complejo olivar superior contralateral al oído estimulado. En el núcleo coclear, células esféricas de la parte anterior del núcleo coclear anteroventral generan una parte de la onda III mientras que en el complejo olivar superior, las células principales del núcleo medial del cuerpo trapezoide contribuyen a la generación de la onda III. Las células ipsi y contralaterales del complejo olivar superior participan en la generación de la onda IV conjuntamente con las células principales del olivar superior medial. Los generadores celulares de la onda V están localizados en el lemnisco lateral y/o colículos inferiores. Los neurotransmisores de estas neuronas son el glutamato con efecto excitatorio y la glicina con efecto inhibitorio.^{3,6,7}

Existen reportes contradictorios en cuanto al comportamiento de los PEATC en los pacientes enfermos de Parkinson. Los resultados de este estudio muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de latencias absolutas e interpicos entre los sujetos normales y los enfermos de Parkinson, lo cual concuerda con lo reportado por otros autores^{3,8,9}. Sin embargo, otros estudios han encontrado prolongación en las latencias absolutas de los potenciales evocados auditivos de Tallo Cerebral.¹⁰⁻¹² Un estudio realizado por O'Donnell y cols¹³ reporta que los sujetos normales y los enfermos de Parkinson tenían respuestas

similares a cambios en la intensidad y frecuencia de estimulación, de modo que se descarta que las diferencias en los protocolos de estimulación para la obtención de la respuesta evocada empleadas por Chiappa³, Gawel¹¹ y en este estudio sean la causa de la obtención de resultados disímiles.

Aunque la mayoría de los pacientes con Enfermedad de Parkinson tienen manifestaciones clínicas asimétricas no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las latencias absolutas e interpico de los PEATC obtenidos en el oído izquierdo y derecho, este resultado concuerda con los reportado por Alexa y cols.¹²

Por otra parte, un estudio realizado por Fradis y cols¹⁴ sugiere que la dopamina probablemente no esté involucrada en la transmisión sináptica a lo largo de la vía auditiva en el Tallo Cerebral sin embargo, en estudios realizados con Potenciales Evocados Auditivos de mediana y larga latencia los resultados son mas congruentes con el posible rol del sistema dopaminérgico en la obtención de los componentes de dichos potenciales.^{13,15-18}

Se describen tres principales sistemas neurales dopaminérgicos que proyectan a diferentes regiones del cerebro: 1) proyección nigrostriatal, que surge de la sustancia nigra y proyecta el estriado dorsal, como se ha comentado con anterioridad, este sistema está implicado en el control motor; 2) proyección mesolímbica, que surge del área ventral tegmental (AVT) y proyecta a estructuras límbicas como es estriado ventral, núcleo accumbens, la amígdala y otras regiones implicadas en el control de las emociones y que probablemente esté involucrado en enfermedades como la esquizofrenia y el abuso de drogas; 3) el sistema mesocortical que también surge del AVT y proyecta a la corteza frontal, este sistema de proyección participa en procesos relacionados con las funciones ejecutivas.¹⁹ El conocimiento acerca de la distribución del sistema dopaminérgico así como de la génesis de los componentes electrofisiológicos de los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral explican los hallazgos de esta investigación.

Conclusiones

Esta investigación muestra que no existen modificaciones en los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en los pacientes con Enfermedad de Parkinson

Declaración de conflictos de interés

Los autores de la investigación declaran que en este estudio no existen conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

La fuente de financiamiento particular para este informe científico fue:

FMFICT CONACYT Gobierno del Estado de Querétaro Clave: QRO-2012-C01-193129.

Referencias

1. McAuley JH. The physiological basis of clinical deficits in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 2003; 69:27-48.
2. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J et al. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18:267-74.
3. Chiappa KH, Hill AR. Brain stem auditory evoked potentials: Interpretation. In: Chiappa KH (eds). *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia, 1997: 199-283.
4. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L., Lees A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.
5. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism:onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17: 427-442.
6. Biacade B, Chevallier JM, Avan P, Bonfils P. Functional anatomy of auditory brainstem nuclei: application to the anatomical basis of brainstem auditory evoked potentials. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28: 85-94.
7. Sulzer D, Surmeier J. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's Diseases. *Movement Disorders* 2013; 28: 715-24.
8. Tsuji S, Muraoka S, Kuroiwa Y, Chen KM, Gadusek CD. Auditory brainstem evoked response (ABSR) of Parkinson-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis in Guam and Japan. *Clin Neurol Tokyo* 1981; 21: 37-41.
9. Prasher D, Bannister R. Brainstem auditory evoked potentials in patients with multiple system atrophy with progressive autonomic failure (Shy Drager syndrome). *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 278-89.
10. Yıldız S, Karalý E, Tokmak A, Güçlü E, Koçer A, Öztürk Ö. Auditory evaluation in Parkinsonian patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 669-671.
11. Gawel MJ, Das P, Vicent S, Rose FC. Visual and auditory evoked responses in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44: 227-32.
12. Alexa D, Alexa L, Popa L, Paduraru DN, Ignat B, Constantinescu A et al. Brainstem auditory evoked potentials in parkinson's disease. *Romanian Journal of Neurology* 2013; 4: 198-201.
13. O'Donnell BF, Squires NK. Evoked potential changes and neuropsychological performance in parkinson's disease. *Biological Psychology* 1987; 24: 23-37.
14. Fradis M, Samet A, Ben-David J, Podoshin L, Sharf B, Wajsbort J et al. Brainstem auditory evoked potentials to different stimulus rates in parkinsonian patients. *Eur Neurol* 1988; 28: 181-86.
15. Celik M, Seleker FK, Sucu H, Forta H. Middle latency auditory evoked potentials in patients with parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders* 2000; 6: 95-9.
16. Sohn YH, Kim GW, Huh K, Kim JS. Dopaminergic influences on the P300 abnormality in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 158: 83-7.
17. Schomaker J, Berendse EMJ, van der Werf YD, van den Heuvel OA, Theeuwes J, Meites M. Novelty processing and memory formation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.016>
18. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Kubori T, Ueda F. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease: prominent correlation with attention. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007; 13: 394-98.
19. Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev. Biomed* 2000; 11:39-60.