

Potencial de Disparidad (*Mismatch Negativity*): características y aplicaciones

Carles Escera
Universidad de Barcelona

El Potencial de Disparidad, o mismatch negativity (MMN), es un potencial evocado auditivo endógeno que se obtiene cuando se escuchan pasivamente estímulos sonoros extraños (de baja probabilidad) entremezclados aleatoriamente en una secuencia de estímulos repetitivos. A diferencia de otros componentes endógenos de los potenciales evocados, como P300, entre las principales características de MMN destacan que su obtención no depende del nivel atencional del sujeto, siendo de especial interés para la exploración funcional de la patología auditiva y cerebral en sujetos que no pueden –o no quieren– colaborar, y que se han localizado con precisión sus generadores cerebrales, en la corteza temporal y frontal. Se proponen en el texto algunas sugerencias para la estandarización del paradigma de obtención de MMN, y se revisan los aspectos más relevantes de la teoría de este componente: su independencia de la atención, su endogeneidad, su implicación en la memoria sensorial, su significado funcional, y la localización cerebral de sus generadores neuroeléctricos. Finalmente, se discuten las aplicaciones clínicas más prometedoras que se esperan para este potencial evocado en los próximos años.

Palabras clave: Potenciales evocados endógenos, memoria sensorial, conmutación de atención, discriminación automática, audición, NI, MMN.

The Mismatch Negativity (MMN) is an endogenous auditory event-related potential (ERP) elicited by low-probability (deviant) auditory stimuli, randomly replacing repetitive stimuli in a series of sounds, while the subject is not actively attending to the auditory sequence. Unlike other cognitive components of the ERPs, such as the P300, the main features of MMN are its independence of subjects' attention –being of special interest

Agradecimientos: Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda DGICYT PB93-0802. El autor agradece los comentarios críticos y sugerencias de tres revisores anónimos.

Dirección del autor: Laboratorio de Neurodinámica, Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Facultad de Psicología, Pg. de la Vali d'Hebron, 171. 08035 Barcelona. e-mail cescera@psi.ub.es.

to study the auditory and cerebral pathology in subjects unable or unwilling to cooperate, and the well-established localization of its neural generators in the temporal and frontal cortex. Several suggestions in order to standardize MMN recordings are proposed in the text. Besides this, the most relevant aspects in MMN theory, such as its independence of attention, its endogeneity, its implication in sensory memory, its functional meaning, and the localization of its cerebral sources, are reviewed. Finally, the most promising clinical applications for the next years are discussed.

1. Introducción

Los componentes endógenos de los potenciales evocados (PEs), a diferencia de los exógenos, se caracterizan por su independencia de las características físicas de los estímulos que se utilizan para obtenerlos, así como de los parámetros de la estimulación. Por tanto, se considera que los componentes endógenos se evocan cuando los estímulos presentados al sujeto activan alguna operación de procesamiento cerebral relacionada con el contenido informacional de los estímulos (Picton y Hillyard, 1988), y se ha propuesto, en consecuencia, que los componentes endógenos de los potenciales evocados podrían utilizarse como indicadores de procesos cognitivos subyacentes (Hillyard y Picton, 1987), y, por lo tanto, para la valoración de las alteraciones cerebrales asociadas a los trastornos neurológicos y mentales.

Entre estos componentes, el más conocido es el llamado P300, originariamente descrito por Sutton *et al.* (1965), que ha sido objeto de un extenso trabajo de investigación, aunque sus posibles aplicaciones clínicas rutinarias no han acabado consolidándose, entre otros motivos, porque sus fuentes generadoras son múltiples y algunas no han podido ser localizadas con exactitud (Jonhson, 1993), y no se ha conseguido demostrar su especificidad para ninguna patología cerebral concreta (véanse Goodin, 1990; Pfefferbaum *et al.*, 1990).

Otro componente endógeno de potenciales evocados, de más reciente descubrimiento (Näätänen *et al.*, 1978), es el llamado Potencial Negativo de Acomplamiento¹ (para revisiones véanse Escera, 1996a; Näätänen, 1992; Näätänen y Alho, 1995), que se obtiene en tareas de atención selectiva, y cuyos generadores cerebrales sí han podido ser localizados con mayor precisión en la corteza supratemporal auditiva (Arthur *et al.*, 1991; Hari *et al.*, 1989) y en el córtex frontal (Giard *et al.*, 1988). Sin embargo, a pesar de su posible interés para la valoración clínica de la atención, tampoco se han desarrollado aplicaciones estandarizadas para este componente, aunque se ha utilizado para explorar experimentalmente la atención en la esquizofrenia (Braff, 1993) y en el trastorno por hiperactividad infantil (Satterfield *et al.*, 1994), entre otros trastornos frecuentes.

Un tercer componente endógeno de potenciales evocados, que ha venido recibiendo una extraordinaria atención en los últimos años, y para el que se es-

1. *Processing Negativity* (PN o Nd) en inglés. Para una discusión sobre esta traducción al español véase Escera (1996a).

peran importantes y potentes desarrollos de interés clínico y aplicado en un futuro no muy lejano, es el llamado Potencial de Disparidad (*Mismatch Negativity*, MMN).² Entre sus principales características, que lo convierten en un potente elemento para el desarrollo de instrumentos de exploración clínica, destaca su independencia de la atención del sujeto, de tal manera que puede obtenerse en sujetos que no pueden, o no quieren, colaborar. No menos relevante es el hecho de que ha podido establecerse con precisión la localización de sus generadores cerebrales, y que para su obtención pueden ser necesarios no más de 15 o 20 minutos de exploración. La importancia de este componente, así como sus posibles desarrollos clínicos, ha sido recientemente destacada con la publicación de un número monográfico de la revista *Ear and Hearing* (vol. 16, núm. 1, febrero 1995).

2. Obtención de MMN

El Potencial de Disparidad fue descrito por primera vez por Näätänen *et al.* (1978, 1980) como un potencial que se obtenía cuando estímulos auditivos extraños (de baja probabilidad) eran presentados aleatoriamente en una serie de estímulos sonoros o repetitivos que el sujeto no debía atender activamente. El hecho de que el sujeto ignorara la estimulación auditiva fue, precisamente, el que permitió diferenciar este componente (MMN) del componente N2, que en condiciones de discriminación activa acompaña al complejo P300 (Squires *et al.*, 1975). Por ejemplo, Sams *et al.* (1985b) presentaron a sus sujetos series de estímulos estándar de 1000 Hz de frecuencia, que fueron ocasionalmente reemplazados por estímulos de 1002, 1004, 1008, 1016 o 1032 Hz, respectivamente. Para desviar la atención de los sujetos de la estimulación auditiva, se pidió a éstos que se concentraran en la lectura de un libro e ignoraran los sonidos. Los resultados evidenciaron que los potenciales evocados por los estímulos extraños de 1002, 1004 y 1008 Hz eran idénticos a los evocados por los estímulos estándar, mientras que los potenciales evocados por los estímulos extraños de 1016 y 1032 Hz presentaban un segundo pico negativo situado sobre los 200 ms (Fig. 1A). Puesto que tanto los estímulos estándar como los extraños eran de características físicas idénticas: misma duración, intensidad, y prácticamente misma frecuencia, los autores substrajeron el potencial evocado por el estímulo estándar del potencial evocado por el estímulo extraño, de tal manera que los componentes exógenos (P1, N1 y P2), de características similares, se cancelaban, mientras que el componente MMN, solamente evocado por el estímulo extraño, podía ser representado y analizado con mayor claridad en la «curva diferencia» resultante (Fig. 1A).

2. La traducción es literal, aunque se ha añadido el término «potencial» y eliminado la polaridad. Sin embargo, se propone conservar las siglas originales en inglés (MMN), a fin de facilitar la identificación de este componente en textos en diferentes lenguas.

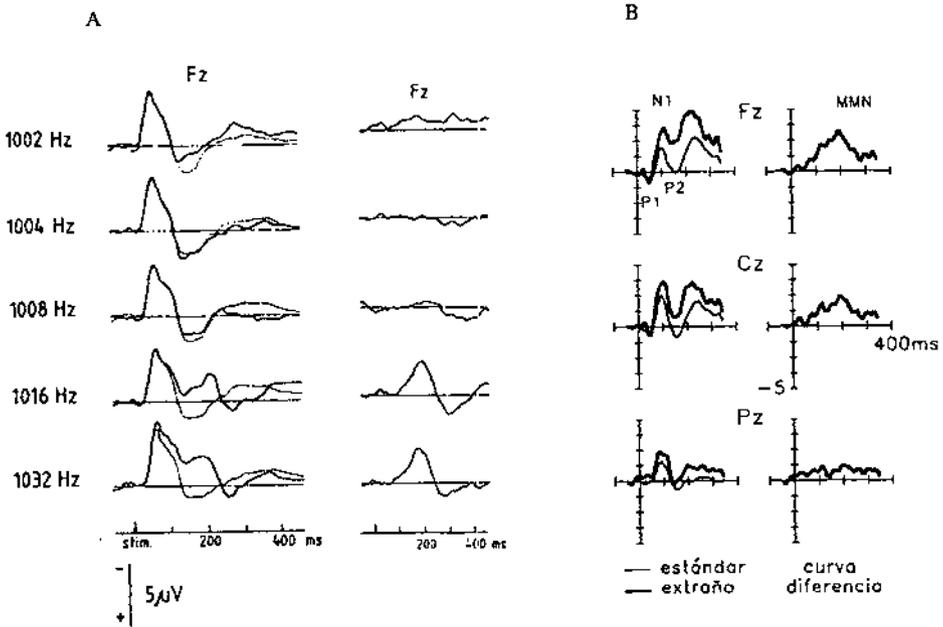


Figura 1. Registros de MMN. A) Columna de la izquierda; PE por estímulos estándar (probabilidad=0,8) de 1000 Hz de frecuencia, y por estímulos extraños (probabilidad=0,2) de 1002, 1004, 1008, 1016 y 1032 Hz, presentados con un intervalo entre ellos de un segundo; la curva diferencia (columna de la derecha) se obtuvo al substraer el PE por el estímulo estándar del PE por el estímulo extraño. Nótese que únicamente se generó MMN para los estímulos extraños de 1016 y 1032 Hz, los únicos situados por encima del umbral de discriminación frecuencial. Registros en Fz, promedio de 6 sujetos. Modificada de Sams *et al.* (1985b). B) PE por estímulos estándar de 1000 Hz y extraños de 1100 Hz (columna de la izquierda), presentados con un intervalo entre ellos de 0,5 segundos. MMN se obtuvo también por substracción (columna de la derecha). Resultados, promedio de 10 sujetos, tomados de Serra *et al.* (1996).

En general, cualquier ligera modificación en algún atributo físico de los estímulos extraños, en relación a los estímulos estándar, es suficiente para evocar MMN. Así, se han obtenido MMNs por ligeras variaciones en el tono (Näätänen *et al.*, 1978; Sams *et al.*, 1985b; Serra *et al.*, 1996), intensidad (Näätänen *et al.*, 1989a), duración (Näätänen *et al.*, 1989b), o localización espacial (Paavilainen *et al.*, 1989) del estímulo extraño. También se han utilizado para obtener MMNs variaciones en los parámetros físicos de la estimulación, y en el ritmo de presentación de los estímulos (Ford y Hillyard, 1981; Nordby *et al.*, 1988), incluso se han podido obtener MMNs³ utilizando sonidos más complejos, tales como fone-

3. La posible existencia de un potencial evocado de características funcionales similares a MMN, obtenido en otras modalidades sensoriales, no ha podido ser objetivada hasta la fecha (Kujala *et al.*, 1995; Nyman *et al.*, 1990), por lo que este potencial parece ser exclusivo de la modalidad auditiva. Aunque la discusión de las razones de este hecho escapa a los

TABLA 1. PARÁMETROS ESTANDARIZADOS PARA LA OBTENCIÓN DE MMN

	ESTÍMULOS	
	<i>Estándar</i>	<i>Extraño</i>
Número mínimo*	1000	250
Probabilidad	0,8	0,2
Frecuencia (Hz)	1000 Hz	1100 Hz
Duración (ms)	50 ms	50 ms
Intensidad (dB)	85 dB	85 dB
	ESTIMULACIÓN	
Intervalo entre estímulos (ISI)**	constante, cualquier valor entre 400 y 800 ms	
Presentación	monoaural/binaural	
Instrucciones al sujeto	Concentrarse en la lectura (vídeo), e ignorar la estimulación auditiva.	
	ADQUISICIÓN	
Época	500-600 ms, empezando 50-100 ms antes del inicio del estímulo	
Electrodos	F3, Fz, F4 LM, (C3), Cz, (C4), RM	
Referencia	nasal	
	ANÁLISIS	
Onda diferencia	Substracción del PE por el estímulo estándar del PE por el estímulo extraño	
Valoración	Pico máximo negativo entre 150-250 ms en electrodos frontales y centrales	
Control	Inversión de polaridad en registros mastoideos	

* Se recomienda este número mínimo, ya que puede quedar reducido después de rechazar las adquisiciones con artefactos. Aumentando el número de estímulos se aumenta la relación señal/ruido, lo cual puede ser necesario con determinadas poblaciones (niños, sujetos ansiosos, ancianos, etc.).

** Utilizando un ISI de 500 ms, la duración del registro de MMN sería de $0,5 \times 1250 = 625$ segundos (menos de 11 minutos).

objetivos de este texto, una posible explicación podría tener que ver con la propia naturaleza del sonido, que, al darse de forma secuencial, forzaría al sistema auditivo a mantener algún tipo de representación del entorno acústico en la memoria sensorial, que permitiera su análisis integrado y la detección de cambios sutiles potencialmente relevantes.

mas (Aaltonen *et al.*, 1987; Sams *et al.*, 1990), o patrones de sonido, formados por varios segmentos sonoros consecutivos de diferente tono (Saarinen *et al.*, 1992; Schröger *et al.*, 1992).

Una de las cuestiones relevantes a la hora de desarrollar un posible instrumento de exploración clínica es la estandarización de procedimientos, que en este caso significa la uniformización del paradigma utilizado para la obtención de MMN. En este sentido, recientemente se ha publicado el primer trabajo donde se proponen algunas recomendaciones para el registro de MMN, tales como las relativas a las características de los estímulos, tarea y estado del sujeto, electrodos de registro, análisis de las ondas, etc. (Lang *et al.*, 1995). En la Tabla 1 se presenta un resumen de los principales parámetros estandarizados para la obtención de MMN, que recoge las sugerencias de Lang *et al.* (1995) y de nuestra propia experiencia. Por ejemplo, Serra *et al.* (1996) utilizaron el componente MMN para evaluar los efectos secundarios de un conocido antihistamínico (clorfeniramina maleato), evidenciando que los posibles efectos adversos de esta sustancia a nivel del procesamiento cognitivo consciente podrían deberse a una afectación de los mecanismos automáticos previos de discriminación asociados a la génesis de MMN. En este experimento, el componente MMN fue obtenido mediante un paradigma que incluía estímulos estándar (probabilidad=0,9) de 1000 Hz y estímulos extraños (probabilidad=0,1) de 1100 Hz, todos ellos de 60 ms de duración y 85 dB de intensidad, presentados en orden aleatorio con un intervalo entre ellos de 0,5 segundos, por el oído derecho. Durante el registro, al igual que en el trabajo de Sams *et al.* (1985b), los sujetos debían concentrarse en la lectura de un libro e ignorar los sonidos. Los potenciales evocados por los estímulos estándar presentaron los picos P1, N1 y P2, evidenciándose además, en los potenciales evocados por los estímulos extraños, un claro componente MMN, con una amplitud media de $-2,9 \mu\text{V}$ y una latencia de 198 ms en Fz (Fig. 1B).

3. MMN y atención (independencia de la tarea)

Una de las principales ventajas del componente MMN para el desarrollo de instrumentos de exploración clínica es que puede obtenerse independientemente de la dirección de la atención del sujeto, del tal manera que se convierte en un instrumento especialmente apropiado para el estudio de pacientes incapaces o poco motivados para colaborar, habiéndose incluso observado en recién nacidos (Cheour-Luhtanen *et al.*, 1995) y en pacientes en coma (Kane *et al.*, 1993). En efecto, que MMN es independiente de la dirección de la atención del sujeto significa que cualquiera que sea la tarea que el sujeto realice durante la presentación de los estímulos utilizados para su obtención, las características de este componente (trazado; amplitud y latencia del pico) no varían (Näätänen *et al.*, 1993). Este hecho distingue crucialmente a MMN del resto de componentes endógenos de potenciales evocados, cuya obtención depende del seguimiento estricto por parte del sujeto de las instrucciones dadas por el investigador. En la Figura 2 se ilustra esta insensibilidad de MMN a las maniobras utilizadas para desviar la aten-

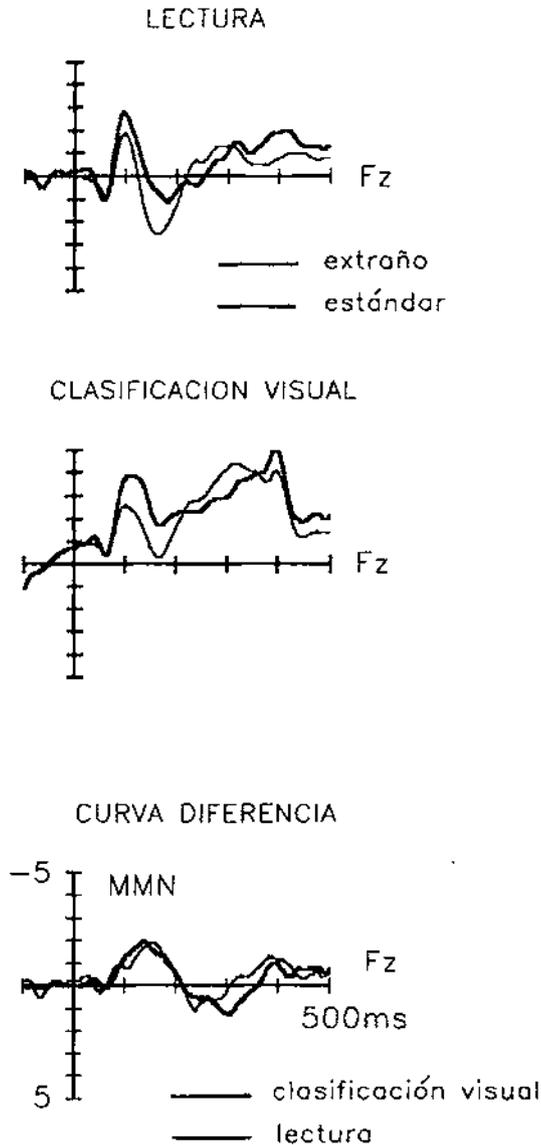


Figura 2. Efectos sobre MMN de las demandas atencionales impuestas al sujeto. En la parte superior se presentan los registros promedio de 10 sujetos (en Fz), evocados por los estímulos estándar y extraño (600 y 660 Hz respectivamente; intervalo entre estímulos de 1,2 segundos), en dos condiciones diferentes: cuando el sujeto leía un libro de su elección (panel superior) y cuando el sujeto debía realizar una tarea difícil de clasificación de estímulos visuales (pulsar un botón ante números pares y otro botón ante impares; panel central). En el panel inferior se muestran las curvas diferencia (PE por el extraño menos PE por el estándar); nótese que ambos trazados de MMN no difieren en absoluto. Modificada de Escera *et al.* (1996).

ción del sujeto de la estimulación auditiva. En el experimento se utilizaron dos condiciones de tarea distintas en bloques alternos de estimulación: en una de ellas, el sujeto debía concentrarse en la lectura de un libro de su elección; en la otra, el sujeto debía realizar una tarea difícil de clasificación de estímulos visuales; en ambos casos se obtuvieron MMNs idénticas. Sin embargo, cuando se asigna al sujeto una tarea de discriminación de estímulos auditivos como tarea principal, no puede descartarse por completo una cierta modulación atencional sobre MMN (Oades *et al.*, 1995; Trejo *et al.*, 1995; Woldorff *et al.*, 1991).

Entre los procedimientos que comúnmente se han utilizado para desviar la atención del sujeto de la estimulación auditiva, el más utilizado ha sido el de pedirle a éste que se concentre en la lectura de un texto de su interés. Sin embargo, recientemente se ha empezado a utilizar otro procedimiento diferente para este propósito, que presenta algunas ventajas adicionales. Se trata de pedirle al sujeto que se concentre en mirar por televisión una película o programa de su elección, que puede estar grabado en vídeo, y que puede ser presentado sin voz o a bajo volumen, controlando, en este caso, su intensidad (Pekkonen *et al.*, 1994). Esta tarea es sin duda de mucho más fácil seguimiento por pacientes con alteraciones cognitivas importantes, o sujetos ancianos. Además, este procedimiento presenta la ventaja adicional de que se evitan con él los artefactos causados por los movimientos oculares horizontales lentos debidos al desplazamiento de la mirada de izquierda a derecha sobre las líneas del texto cuando el paciente está leyendo.

4. Carácter endógeno de MMN

El principal interés de este componente de los potenciales evocados auditivos surge de su naturaleza endógena, pues nos proporciona un instrumento para explorar la función cognitiva del cerebro, más allá de la mera actividad neuronal obligatoria desencadenada en las vías aferentes y en la corteza cerebral por un cambio físico en el entorno (estímulo), que se asociaría con los potenciales evocados exógenos. En particular, la generación de MMN se ha relacionado con la atención, la percepción auditiva, la discriminación automática de estímulos auditivos novedosos y la memoria sensorial, funciones todas ellas que a menudo se hallan afectadas en un amplio espectro de alteraciones neuromentales (Näätänen y Alho, 1995).

La naturaleza endógena de MMN ya fue propuesta originariamente desde su descubrimiento por Näätänen *et al.* (1978), aunque hasta muy recientemente no se han aportado pruebas concluyentes de su endogeneidad, ni se han establecido los parámetros de esta condición. En efecto, al ser MMN un componente que se obtiene con la presentación de un estímulo físicamente diferente del estímulo estándar (estímulo extraño), no podía descartarse a priori que la generación de MMN se debiera a la respuesta de elementos neuronales que se mantenían refractarios, o simplemente sin respuesta, a las características físicas del estímulo estándar (Näätänen, 1990). Sin embargo, el hecho de que se obtuvieran MMN evocadas por disminuciones sustanciales en la intensidad (en dB) del estímulo

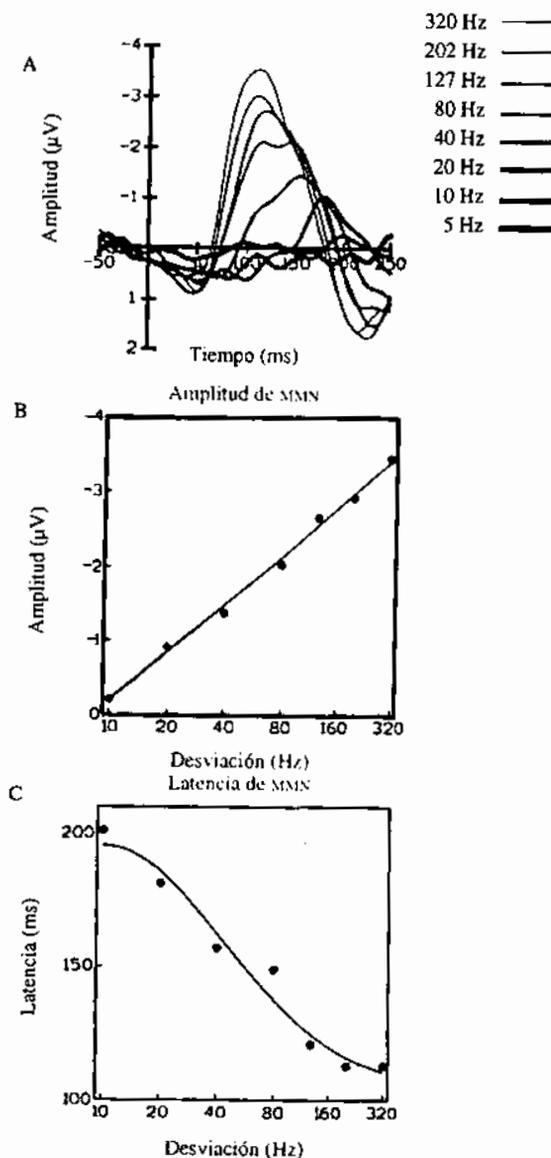


Figura 3. Efectos paramétricos sobre la amplitud y la latencia de MMN de la variación sistemática de la diferencia de tono (desviación) entre el estímulo estándar, que siempre fue de 1000 Hz (probabilidad=0,95), y el estímulo extraño, que en bloques diferentes se incrementó en 5, 10, 20, 40, 80, 127, 202 y 320 Hz (probabilidad=0,05). A) curva diferencia (PE por el extraño menos PE por el estándar) correspondiente al promedio de 10 sujetos. B) Función de amplitud (en μV) versus desviación (en Hz). C) Función de latencia (en ms) versus desviación (en Hz). Modificada de Näätänen y Alho (1995).

extraño, en relación a la del estándar, (Näätänen *et al.*, 1989a), o por una disminución en su duración (Näätänen *et al.*, 1989b), descartaba la posibilidad de una activación de nuevos elementos neuronales -improbable al reducirse sustancialmente la energía física del estímulo-, y sugería la activación de alguna población neuronal adicional, relacionada en consecuencia con el procesamiento de la «novedad» del estímulo extraño. Además, en un estudio reciente en el que se manipuló sistemáticamente la diferencia física entre el estímulo extraño y el estímulo estándar, Tiitinen *et al.* (1994) observaron que las características paramétricas de MMN (amplitud y latencia) se hallaban en función de la diferencia de tono (en ciclos por segundo) entre el estímulo extraño y el estímulo estándar, de tal manera que cuando mayor era esa diferencia entre ambos estímulos, mayor era la amplitud y menor la latencia de MMN (Fig. 3). En definitiva, este último resultado, unido a la evidencia acumulada hasta la fecha, descarta cualquier posibilidad de que los generadores de MMN sean exógenos, confirmando pues su naturaleza endógena, y abre las puertas para su uso en el estudio de la función nerviosa superior.

5. Significado funcional de MMN: memoria sensorial y atención involuntaria

Si los procesos generadores de MMN no dependen de las características físicas de los estímulos ni de la estimulación, es decir, si se trata de procesos de carácter endógeno, resulta de capital importancia establecer cuál es la naturaleza de estos procesos, a fin de poder desarrollar sus posibles implicaciones y usos en el ámbito clínico. En este sentido, la generación de MMN se ha relacionado con al menos tres procesos cerebrales distintos: la memoria sensorial, la discriminación pasiva de sucesos auditivos novedosos o «extraños» y la atención involuntaria, además de su evidente relación con la percepción auditiva.

En primer lugar, se ha sugerido que, si MMN aparece cuando se presentan al sujeto estímulos extraños que difieren ligeramente en algún atributo físico de los estímulos repetitivos, su generación se produce cuando la aferencia sensorial causada por este estímulo no coincide con una huella mnésica presumiblemente desarrollada por los estímulos estándar. Es decir, de acuerdo con la teoría sobre MMN, este componente se generaría por un proceso de comparación, con resultado de disparidad, entre el estímulo aferente y una representación neuronal de las características físicas de los estímulos estándar, desarrollada en la memoria sensorial (Näätänen, 1992). En consecuencia, cuando se registra MMN se está obteniendo un indicador neurofisiológico de la representación del estímulo estándar en la memoria sensorial, y, por lo tanto, mediante el uso de MMN se abre la puerta a la valoración fisiológica de las funciones mnésicas. Por ejemplo, Mantysalo & Näätänen (1987) observaron que, a medida que se disminuía la tasa de presentación de estímulos, la amplitud de MMN disminuía hasta desaparecer cuando el intervalo entre estímulos era de cuatro segundos, y sugirieron que, con esa demora entre estímulos, la huella mnésica del estímulo estándar se había

desvanecido, impidiendo por lo tanto la generación de MMN. Utilizando este razonamiento, Pekkonen *et al.* (1994) obtuvieron evidencia fisiológica de la bien conocida existencia de las alteraciones de la memoria en la enfermedad de Alzheimer (véase apartado 7).

El componente MMN se ha relacionado también con la discriminación pasiva o automática —al ser su generación independiente de la atención— de estímulos extraños. En efecto, si MMN se genera cuando un estímulo aferente no coincide con la representación de las características físicas del estímulo estándar mantenida en la memoria sensorial, el proceso implicado comporta al menos dos elementos diferenciados: el ya aludido de memoria sensorial, y otro de discriminación o detección de la disparidad entre el estímulo extraño y la memoria de los que predominan en la estimulación (estímulos estándar). En apoyo de esta formulación, recientemente se ha informado de una correlación positiva de 0.986 ($P < 0,001$) entre la latencia de MMN y el tiempo de reacción a los mismos estímulos utilizados para obtenerla, en una tarea de discriminación activa (Tiitinen *et al.*, 1994). Esta característica funcional de MMN se ha utilizado ya para la valoración de las capacidades de discriminación auditiva de diferentes tipos de estímulos sonoros, en pacientes con diversas patologías auditivas (véase apartado 7).

Por otro lado, se ha postulado también que el significado funcional del proceso generador de MMN estaría asociado a la cadena de acontecimientos cerebrales que acabarían desencadenando una respuesta de reorientación de la atención voluntaria hacia ese suceso (auditivo) novedoso inesperado (estímulo extraño) (Näätänen, 1990, 1992). Según esta propuesta, la generación de MMN actuaría de señal de aviso encargada de disparar un proceso de conmutación atencional. Esta interesante sugerencia encontró recientemente apoyo experimental consistente en los resultados obtenidos por Schröger (1996) y Escera *et al.* (1996). En efecto, en ambos trabajos se pidió a los sujetos que se concentraran en la realización de una tarea principal, a la vez que se presentaron estímulos auditivos irrelevantes. En el trabajo de Schröger (1996), los sujetos debían discriminar estímulos auditivos de mayor duración en una secuencia de sonidos presentados por el oído derecho, e ignorar la estimulación irrelevante presentada por el oído izquierdo. En el trabajo de Escera *et al.* (1996), los sujetos debían concentrarse en la realización de una tarea de clasificación de estímulos visuales (números pares/impares) e ignorar la estimulación auditiva presentada binauralmente. En ambos casos, la secuencia irrelevante contenía estímulos estándar y extraños, que precedían a los estímulos de la tarea principal en un corto intervalo de tiempo (200 ms en Schröger; 300 ms en Escera *et al.*). Los resultados de ambos trabajos pusieron de manifiesto que el tiempo de reacción a los estímulos relevantes era mayor cuando éstos iban precedidos de un estímulo extraño de la secuencia irrelevante, que cuando seguían a un estímulo estándar. Los autores interpretaron que el efecto distractor de los estímulos extraños sobre el rendimiento en la tarea principal confirmaba la implicación funcional de MMN como señal de conmutación (o reorientación) atencional. Además, la implicación de MMN en los mecanismos de la atención (involuntaria) se vería confirmada por la participación del lóbulo frontal en su generación neuroeléctrica (Giard *et al.*, 1990; véase apartado siguiente).

6. Generadores neuronales de MMN

Otra de las principales ventajas del componente MMN, para su estandarización en la rutina clínica, es que se ha empezado a conocer con precisión la localización de las estructuras neuronales que intervienen en su generación, con la consiguiente especificidad clínica y funcional de los procesos generadores implicados. Los resultados obtenidos en diferentes estudios electroencefalográficos evidencian una distribución fronto-central del pico de MMN, con predominio sobre el hemisferio derecho (Fig. 4), que sugiere, junto a la inversión de polaridad observada en los registros mastoideos (Paavilainen *et al.*, 1991), una localización de sus generadores en la corteza supratemporal auditiva. Estos resultados fueron confirmados por varios trabajos en los que los registros electroencefalográficos de MMN se sometieron a análisis de densidad de corriente y cálculo de dipolos generadores (para una explicación sobre estos procedimientos, véase Gómez *et al.*, 1992), y en los cuales se pusieron de manifiesto contribuciones a MMN desde la corteza supratemporal (de ambos hemisferios) y desde del lóbulo

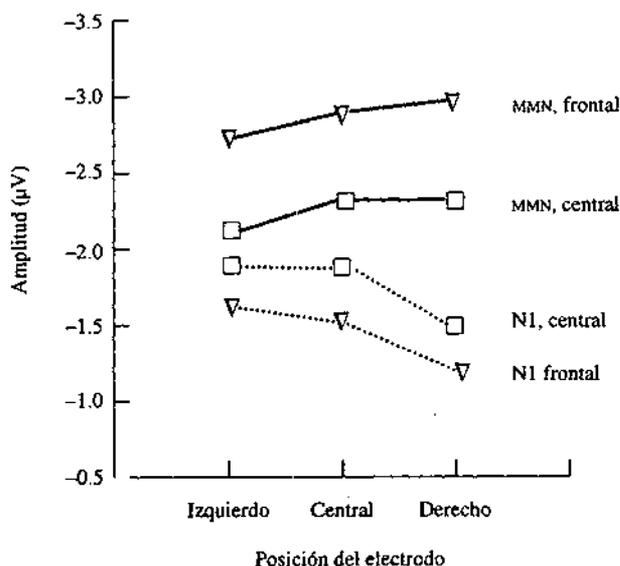


Figura 4. Distribución sobre el pericráneo de la amplitud de los picos de MMN y N1, obtenidos mediante estímulos estándar (probabilidad = 0,9) de 1000 Hz y extraños (probabilidad = 0,1) de 1100 Hz (ambos de 50 ms de duración y 85 dB de intensidad) presentados monoauralmente por el oído derecho con un intervalo entre estímulos de 0,5 segundos. Nótese que la amplitud de MMN es mayor en los electrodos frontales (F3, Fz y F4; línea continua, triángulo), y con predominio sobre el hemisferio derecho (F4 y C4), mientras que la amplitud de N1 es mayor en los electrodos centrales (C3, Cz y C4; línea discontinua, cuadrado) y sobre el hemisferio izquierdo (C3 y F3), es decir, sobre el hemisferio contralateral a la estimulación. Los registros se realizaron mediante un electrodo de referencia situado en el extremo de la nariz. Datos tomados de Escera y Grau (1996).

frontal derecho (Giard *et al.*, 1990). Los resultados obtenidos mediante magnetoencefalografía (Sams *et al.*, 1985a; Alho *et al.*, 1993), así como en pacientes con lesiones cerebrales (Alho *et al.*, 1994) y a partir de registros intracraneales realizados en diferentes especies animales (Csèpe *et al.*, 1987; Javitt *et al.*, 1992) y sujetos humanos (Kropotov *et al.*, 1995), han corroborado ampliamente y extendido esas observaciones iniciales (véase una completa revisión en Alho, 1995). Y hasta muy recientemente no se han empezado a investigar los sistemas neuroquímicos implicados en la generación de MMN, entre los cuales parece que jugarían un papel importante los relacionados con la neurotransmisión mediada por el receptor H₁ para la histamina (Serra *et al.*, 1996), y los mediados por el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) para el glutamato (Javitt *et al.*, 1994), este último de especial interés, por cuanto se ha relacionado con procesos de memoria (Benari y Aniksztejn, 1995; Danysz *et al.*, 1995).

7. Aplicaciones clínicas de MMN

Desde luego, una aplicación clínica ideal para MMN sería aquella en que la obtención de este potencial evocado y su cuantificación, de acuerdo con un procedimiento estandarizado, permitiera establecer o descartar un diagnóstico certero, si no de un síndrome o trastorno definido, por lo menos de una alteración funcional con etiopatología y tratamiento diferenciados. Es decir, que tras la obtención y valoración de MMN se estuviera en condiciones de aseverar un diagnóstico, aventurar un pronóstico y prescribir un tratamiento eficaz. Lamentablemente, la realidad se halla aún lejos de esta situación ideal, pero a pesar de ello, los conocimientos actuales sobre MMN, y los resultados experimentales, tanto en voluntarios sanos como en pacientes de diferentes grupos diagnósticos, permiten augurar un futuro muy prometedor para este componente de los potenciales evocados auditivos en audiología, neurología y psiquiatría (Escera, 1996b).

En primer lugar, un requisito indispensable para el posible desarrollo de instrumentos clínicos estandarizados a partir del registro de MMN es que se establezca su variabilidad interindividual y que se demuestre su replicabilidad intraindividual en registros repetidos, y parece que esto ya ha empezado a realizarse. En efecto, Pekkonen *et al.* (1995) y Escera y Grau (1996) han observado una alta replicabilidad de MMN a nivel de grupo, en sesiones de registro realizadas con un intervalo de un mes y dos horas respectivamente. A nivel individual, la replicabilidad de MMN era algo menor, aunque buena (Fig. 5), sugiriéndose en ambos trabajos que, al aumentar el número de promedios usados para su obtención, ésta podría mejorar considerablemente.

Entre los posibles campos de aplicación en los que MMN ha empezado ya a utilizarse, y puede acabar consolidándose como instrumento de rutina, se encuentra el de la patología auditiva. Efectivamente, los resultados obtenidos en numerosos trabajos han empezado a mostrar la sensibilidad de MMN para la valoración de las capacidades perceptivas del habla en pacientes con diferentes trastornos auditivos, así como para la valoración de la efectividad de diferentes

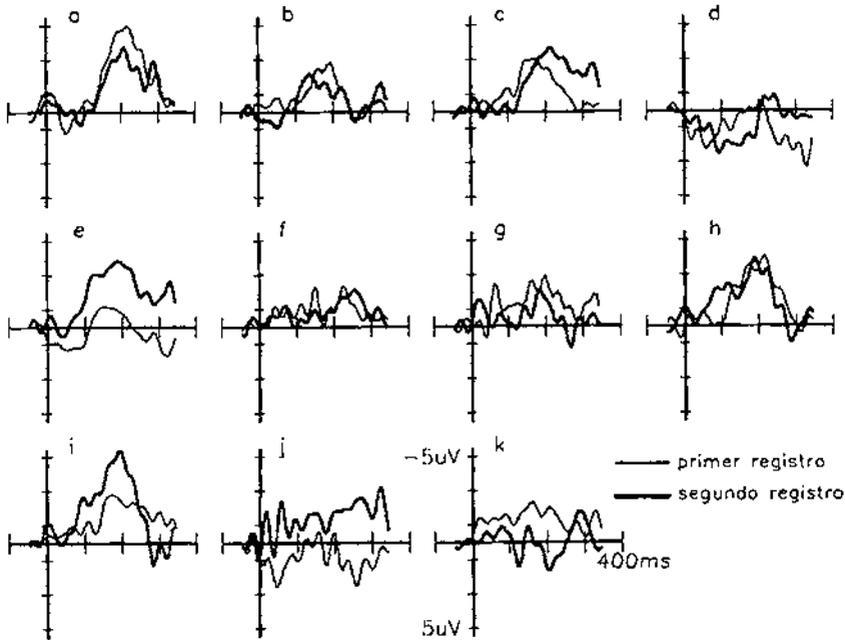


Figura 5. Variación individual y replicabilidad de MMN. Los registros corresponden a 11 voluntarios sanos (de edad media $34,5 \pm 4,0$ años; letras a, ..., k), y fueron obtenidos en dos sesiones consecutivas de registro que tuvieron lugar con un intervalo de tiempo entre ellas de dos horas. Las características de la estimulación son las mismas que en la Figura 4. Registros en Fz. Modificada de Escera y Grau (1996).

ayudas auditivas (aparatos de sordera, cocleas artificiales), y para el seguimiento de los progresos en la rehabilitación de niños y adultos con discapacidades auditivas o pacientes afásicos (véase revisión en Kraus *et al.*, 1995). Este tipo de aplicaciones se fundamenta en la obtención de MMN mediante diferentes secuencias de estímulos, los cuales pueden ser desde muy simples (tonos puros) hasta muy complejos, tales como patrones de sonido, fonemas o sílabas, valorándose la capacidad del paciente para la discriminación pasiva o automática de los diferentes atributos sonoros de los estímulos utilizados a partir de las características de las ondas MMN obtenidas.

Otro ámbito de aplicación en el que MMN podría convertirse en un instrumento imprescindible de exploración rutinaria es el de la monitorización de la profundidad del coma y su pronóstico. Aunque de momento sólo tentativamente, los resultados obtenidos por Kane *et al.* (1993) sugieren que la presencia de MMN en pacientes comatosos podría constituir un signo de buen pronóstico, al observarse que la ausencia de este componente iba acompañada de la muerte del paciente en unos días.

La implicación de MMN en la memoria sensorial (véase apartado 5) sugiere que su obtención estandarizada podría utilizarse para la valoración fisiológica de las funciones mnésicas, en especial en algunos trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer. En efecto, Pekkonen *et al.* (1994) utilizaron un paradigma para la obtención de MMN en el que, en bloques separados, los estímulos fueron presentados a intervalos de uno o tres segundos a un grupo de enfermos de Alzheimer y a sus controles respectivos. Los resultados pusieron de manifiesto una disminución de la amplitud de MMN en función del intervalo entre estímulos mayor en el grupo de enfermos que en el de control. Puesto que con el intervalo menor el componente MMN fue similar en ambos grupos, los autores descartaron que la función de discriminación pasiva o automática asociada a MMN se hallase afectada *per se* en la enfermedad de Alzheimer, interpretándose un desvanecimiento más rápido de la huella mnésica de los estímulos estándar en el grupo de enfermos, al observarse una atenuación de MMN en este grupo con el intervalo de tres segundos. Además de su aportación al diseño de un instrumento para la valoración objetiva de la memoria (sensorial), este trabajo podría resultar de gran interés, de confirmarse sus resultados, para la estandarización de un instrumento de diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer en relación al envejecimiento normal o la depresión del anciano, al no haberse podido consolidar otros instrumentos basados también en potenciales evocados endógenos (P300; véase Goodin, 1990, y Pfefferbaum *et al.*, 1990).

Otro ámbito de aplicación en el que MMN podría acabar introduciéndose es el de la valoración fisiológica de las alteraciones atencionales causadas por diferentes lesiones cerebrales o por la hiperactividad infantil. La relación de MMN con los mecanismos atencionales, en particular con los de la atención automática, ha sido sugerida por los resultados de Schröger (1996) y Escera *et al.* (1996), y en general por la implicación del lóbulo frontal en su generación neuroeléctrica (Giard *et al.*, 1990; véase apartado 5), resultados estos últimos apoyados por la atenuación de este componente observada en pacientes con lesiones en el lóbulo frontal (Alho *et al.*, 1994). A pesar de ello, la posible utilización rutinaria de MMN para la valoración de la atención parece aún algo lejana, aunque el hecho de que este componente pueda obtenerse sin la participación voluntaria del sujeto resulta extraordinariamente interesante, pues podría permitir la valoración de la integridad funcional de los mecanismos atencionales automáticos iniciales, necesarios para una función atencional voluntaria superior, en pacientes que no pudieran colaborar.

No podría finalizarse esta sección sobre los posibles desarrollos aplicados de MMN sin mencionar los trabajos en los que se sugiere la utilidad de este componente para el estudio de las alteraciones de la función frontal en la esquizofrenia (Javitt *et al.*, 1995), de la maduración cerebral en recién nacidos prematuros (Cheour-Luhtanen *et al.*, 1995), de la plasticidad cortical en la ceguera (Kujala *et al.*, 1995), o para la valoración de los efectos cognitivos del alcohol (Jääskeläinen *et al.*, 1995) o de sustancias potencialmente psicoactivas (Serra *et al.*, 1996), entre otras prometedoras aplicaciones.

REFERENCIAS

- Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNn) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, *16*, 38-51.
- Alho, K., Huotilainen, M., Tiitinen, H., Ilmoniemi, R., Knuutila, J. & Näätänen, R. (1993). Memory-related processing of complex sound patterns in human auditory cortex: a MEG study. *NeuroReport*, *4*, 391-394.
- Alho, K., Woods, D., Algazi, A., Knight, R.T. & Näätänen, R. (1994). Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *91*, 353-362.
- Aaltonen, O., Niemi, P., Nyrke, T. & Tuhkanen, M. (1987). Event-related brain potentials and the perception of a phonetic continuum. *Biological Psychology*, *24*, 197-207.
- Arthur, D.L., Lewis, P.S., Medwick, P.A. & Flynn, E.R. (1991). A neuromagnetic study of selective auditory attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *78*, 348-360.
- Benari, Y. & Aniksztejn, L. (1995). Role of glutamate metabotropic receptors in long-term potentiation in the hippocampus. *Seminars in the Neuroscience*, *7*, 127-135.
- Braff, D.L. (1993). Information processing and attention dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *19*, 233-259.
- Cheour-Luhtanen, M., Alho, K., Kujala, T., Sainio, K., Reinikainen, K., Renlund, M., Aaltonen, O., Eerola, O. & Näätänen, R. (1995). Mismatch negativity indicates vowel discrimination in newborns. *Hearing Research*, *82*, 53-58.
- Csépe, V., Karmos, G. & Molnár, M. (1987). Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat - animal model of mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *66*, 571-578.
- Danysz, W., Zajackowski, W. & Parsons, C.G. (1995). Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptors ligands. *Behavioural Pharmacology*, *6*, 455-474.
- Escera, C. (1996a). El sistema atencional humano en audición: Estudio con potenciales evocados. *Cognitiva* (8), *2*, 169-201.
- Escera, C. (1996b). Nuevas aplicaciones clínicas de los potenciales evocados cerebrales: Mismatch Negativity. *Medicina Clínica*. En prensa.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I. & Näätänen, R. (1996). Neural mechanisms of involuntary attention switching to novelty and change in the acoustic environment. *Journal of Cognitive Neuroscience*. En revisión.
- Escera, C. & Grau, C. (1996). Short-term replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *100*, 549-554.
- Ford, J.M. & Hillyard, S.A. (1981). Event related potentials (ERPs) to interruptions of steady rhythm. *Psychophysiology*, *18*, 322-330.
- Giard, M.H., Perrin, F., Pernier, J. & Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in processing of auditory stimulus deviance: A topographical event-related potential study. *Psychophysiology*, *27*, 627-640.
- Giard, M.H., Perrin, F., Pernier, J. & Peronnet, F. (1988). Several attention-related waveforms in auditory areas: A topographical study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *69*, 371-384.
- Gómez, C., Escera, C., Cílveti, R., Polo, M.D., Díaz, R. & Portavella, M. (1992). Localización neuroeléctrica de procesos cognitivos. *Anuario de Psicología*, *54*, 77-96.
- Goodin, D.S. (1990). Clinical utility of long latency «cognitive» event-related potentials (P3): the pros. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *76*, 2-5.
- Hari, R., Hämäläinen, M., Kaurokanta, E., Mäkelä, J., Joustiniemi, S.L. & Tiihonen, J. (1989). Selective listening modifies activity of the human auditory cortex. *Experimental Brain Research*, *74*, 463-470.
- Hillyard, S.A. & Picton, T.W. (1987). Electrophysiology of cognition. *Handbook of Physiology*, part 2, 519-584.
- Jääskeläinen, I., Lehtokoski, A., Alho, K., Kujala, T., Pekkonen, E., Sinclair, J.D., Näätänen, R. & Sillanauke, P. (1995). Low-dose of ethanol suppresses mismatch negativity of auditory event-related potential. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *19*, 607-610.
- Javitt, D.C., Doneshka, P., Grochowski, S. & Ritter, W. (1995). Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction in working memory in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 550-558.
- Javitt, D.C., Schroeder, C.E., Steinschneider, M., Arezzo, J.C., Ritter, W. & Vaughan, H.G. (1994). Cognitive event-related potentials in human and non-human primates: implications for the PCP/NMDA model of schizophrenia. In G. Karmos, M. Molnár, V. Csépe, Z. Czigler, J.E. Desmedt (Eds.). *Perspectives of Event-Related Potentials Research*. (EEG suppl. 44, pp. 161-175). Amsterdam, Holanda: Elsevier.
- Javitt, D.C., Schroeder, C.E., Steinschneider, M., Arezzo, J.C. & Vaughan, H.G. (1992). Demonstration of mismatch negativity in the monkey. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *83*, 87-90.
- Jonhson, R. (1993). On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, *30*, 90-97.

- Kane, N.M., Curry, S.H., Butler, S.R. & Cummins, B.H. (1993). Electrophysiological indicator of awakening from coma. *The Lancet*, 341, 688.
- Kraus, N., McGee, T., Carrell, T.D. & Sharma, A. (1995). Neurophysiologic bases of speech discrimination. *Ear and Hearing*, 16, 19-37.
- Kropotov, J.D., Näätänen, R., Sevostianov, A.V., Alho, K., Reinikainen, K. & Kropotova, O.V. (1995). Mismatch negativity to auditory stimulus change recorded directly from the human temporal cortex. *Psychophysiology*, 32, 418-422.
- Kujala, T., Alho, K., Kekoni, J., Hämmäläinen, Reinikainen, K., Salonen, O., M.S., Standertskjöld-Nordenstam, C.G. & Näätänen, R. (1995). Auditory and somatosensory event-related potentials in early blind humans. *Experimental Brain Research*, 104, 519-526.
- Kujala, T., Huotilainen, M., Sinkkonen, J., Ahonen, A.I., Alho, K., Hämmäläinen, M.S., Ilmoniemi, R., Kajola, M., Knuutila, J., Lavikainen, J., Salonen, O., Simola, J., Standertskjöld-Nordenstam, C.G., Tiitinen, H., Tisari, S.O. & Näätänen, R. (1995). Visual cortex activation in blind humans during sound discrimination. *Neuroscience Letters*, 183, 143-146.
- Lang, A.H., Eerola, O., Korppiähti, P., Holopainen, I., Salo, S. & Aaltonen, O. (1995). Practical issues in the clinical application of mismatch negativity. *Ear and Hearing*, 16, 118-130.
- Mäntysalo, S. & Näätänen, R. (1987). The duration of a neuronal trace of an auditory stimulus as indicated by event-related potentials. *Biological Psychology*, 24, 183-195.
- 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, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Näätänen, R. & Alho, K. (1995). Event-related potentials (ERP) in human selective attention research. In F. Boller y J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology*, vol. 10 (pp. 75-104). Amsterdam: Elsevier.
- Näätänen, R. & Alho, K. (1995). Mismatch Negativity - a unique measure of sensory memory in audition. *International Journal of Neuroscience*, 80, 317-337.
- Näätänen, R., Gaillard, A.W.K. & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42, 313-329.
- Näätänen, R., Gaillard, A.W.K. & Mäntysalo, S. (1980). Brain potential correlates of voluntary and involuntary attention. A.H.M. Kornhuber & L. Deecke (Eds.), *Motivation, motor and sensory processes of the brain: electrical potentials, behavior and clinical use* (pp. 343-348). Amsterdam, Holanda: Elsevier.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Alho, K., Reinikainen, K. & Sams, M. (1989a). Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain? *Neuroscience Letters*, 98, 217-221.
- Näätänen, R., Paavilainen, P. & Reinikainen, K. (1989b). Do event-related potentials to infrequent decrements in duration of auditory stimuli demonstrate a memory trace in man? *Neuroscience Letters*, 107, 347-352.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Tiitinen, H., Jiang, D. & Alho, K. (1993). Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30, 436-450.
- Näätänen, R. & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24, 375-425.
- Nordby, H., Roth, W.T., & Pfefferbaum, A. (1988). Event-related potentials to time deviant and pitch deviant tones. *Psychophysiology*, 25, 249-261.
- Nyman, G., Alho, K., Reinikainen, K., Sams, M. & Näätänen, R. (1990). Mismatch negativity (MMN) for sequences of auditory and visual stimuli: Evidence for a mechanism specific of the auditory modality. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 77, 436-444.
- Oades, R.D. & Dittmann-Balcar, A. (1995). Mismatch negativity (MMN) is altered by directing attention. *NeuroReport*, 6, 1187-1190.
- Paavilainen, P., Alho, K., Reinikainen, K., Sams, M. & Näätänen, R. (1991). Right hemisphere dominance of different mismatch negativities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78, 466-479.
- Paavilainen, P., Karlsson, M.L., Reinikainen, K. & Näätänen, R. (1989). Mismatch negativity to change in spatial location of an auditory stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 73, 1291-1301.
- Pekkonen, E., Jousmäki, V., Könönen, M., Reinikainen, K. & Partanen, J. (1994). Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study. *NeuroReport*, 5, 2537-2540.
- Pekkonen, E., Rinne, T. & Näätänen, R. (1995). Variability and replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96, 546-554.
- Pfefferbaum, A., Ford, J.M. & Kraemer, H.C. (1990). Clinical utility of long latency «cognitive» event-related potentials (P3): the cons. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76, 6-12.
- Picton, T.W. & Hillyard, S.A. (1988). Endogenous event-related potentials. En T.W. Picton (Ed.), *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, pp. 361-425. Amsterdam: Elsevier.

- Saarinen, J., Paavilainen, P., Schröger, E., Tervaniemi, M. & Näätänen, R. (1992). Representation of abstract attributes of auditory stimuli in the human brain. *NeuroReport*, 3, 1149-1151.
- Sams, M., Aulanko, R., Aaltonen, O. & Näätänen, R. (1990). Event-related potentials to infrequent changes in synthesized phonetic stimuli. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2, 344-357.
- Sams, M., Hämäläinen, M., Antervo, A., Kaukoranta, E., Reinikinen, K. & Hari, R. (1985a). Cerebral neuro-magnetic responses evoked by short auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 61, 254-266.
- Sams, M., Paavilainen, P., Alho, K. & Näätänen, R. (1985b). Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 62, 437-448.
- Satterfield, J.H., Schell, A.M. & Nicholas, T. (1994). Preferential neural processing of attended stimuli in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Psychophysiology*, 31, 110.
- Schröger, E. (1996). A neural mechanism for involuntary attention shifts to changes in auditory stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8, 527-539.
- Schröger, E., Näätänen, P. & Paavilainen, P. (1992). Event-related potentials reveal how non-attended complex sounds are represented by the human brain. *Neuroscience Letters*, 146, 183-186.
- Serra, J.M., Escera, C., Sánchez-Turet, M., Sánchez-Sastre, J. & Grau, C. (1996). The H1-receptor antagonist chlorpheniramine decreases the ending phase of the mismatch negativity of the human auditory event-related potentials. *Neuroscience Letters*, 203, 77-80.
- Squires, N.K., Squires, K.C. & Hillyard, S.A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38, 387-401.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. & John, E.R. (1965). Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.
- Tiitinen, H., May, P., Reinikainen, K. & Näätänen, R. (1994). Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, 370, 90-92.
- Trejo, L.J., Ryan-Jones, D.L. & Kramer, A.F. (1995). Attentional modulation of the mismatch negativity elicited by frequency differences between binaurally presented tones. *Psychophysiology*, 32, 319-328.
- Woldorff, M.G., Hackley, S.A. & Hillyard, S.A. (1991). The effects of channel-selective attention on the mismatch negativity wave elicited by deviant tones. *Psychophysiology*, 28, 30-42.