



TESIS DOCTORAL

EVIDENCIA NEUROFISIOLÓGICA DEL  
ESTADO NEUROCOGNITIVO EN PACIENTES  
CON ACROMEGALIA TRATADA  
FARMACOLÓGICAMENTE

Octubre de 2015

Manuel Caballero Martínez



## **TESIS DOCTORAL**

Sevilla, 2015

### **Evidencia Neurofisiológica del estado neurocognitivo en pacientes con Acromegalia tratada farmacológicamente**

**Manuel Caballero Martínez**

Unidad de Gestión Clínica de Neurología y Neurofisiología.  
Sección de Neurofisiología Clínica  
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Directores:

**Dr. Alfonso Leal Cerro**

(Instituto de Biomedicina de Sevilla)

**Dr. Juan Francisco Martín Rodríguez**

(Instituto de Biomedicina de Sevilla)

**Dr. Alejandro Galvao Carmona**

(Departamento de Psicología, Universidad Loyola Andalucía)

Tutor:

**Dr. Francisco Murillo Cabezas**

(Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla)

# **Evidencia Neurofisiológica del estado neurocognitivo en pacientes con Acromegalia tratada farmacológicamente.**

**Tesis doctoral presentada por Manuel Caballero Martínez.**

**Directores: Dr. Alfonso Leal Cerro, Dr. Juan Francisco Martín Rodríguez y Dr. Alejandro Galvao Carmona**

**Tutor: Dr. Francisco Murillo Cabezas**

**Programa de doctorado: Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica.**

**Línea de Investigación: Investigación Biomédica.**

**Departamento de Medicina.**

**Universidad de Sevilla.**

**Sevilla**

**España.**

DON ALFONSO LEAL CERRO, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y PROFESOR JUBILADO EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, DON JUAN FRANCISCO MARTÍN RODRÍGUEZ, DOCTOR EN PSICOLOGÍA POR LA UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE Y DON ALEJANDRO GALVAO CARMONA, DOCTOR EN PSICOLOGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y PROFESOR AUXILIAR DEL ÁREA DE PSICOBIOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD LOYOLA ANDALUCÍA.

**CERTIFICAN:**

QUE han dirigido la realización del trabajo de investigación titulado: **Evidencia neurofisiológica de la función neurocognitiva en pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente**, llevado a cabo por Don Manuel Caballero Martínez, alumno de doctorado del programa Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica, y avalan su defensa ante el Tribunal para la obtención del grado de **Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla**.

El presente certificado se expide en Sevilla a 1 de Octubre de 2015 a petición del interesado.

Fdo. Dr. Alfonso Leal Cerro

Fdo. Dr. Juan Francisco Martín Rodríguez

Fdo. Dr. Alejandro Galvao Carmona

DON FRANCISCO MURILLO CABEZAS, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

**CERTIFICA:**

QUE ha tutorizado la realización del trabajo de investigación titulado: **Evidencia neurofisiológica de la función neurocognitiva en pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente**, llevado a cabo por Don Manuel Caballero Martínez, alumno de doctorado del programa Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica, y dirigida por el Dr. Alfonso Leal Cerro, el Dr. Juan Francisco Martín Rodríguez y el Dr. Alejandro Galvao Carmona, y avala su defensa ante el Tribunal para la obtención del grado de **Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla**.

El presente certificado se expide en Sevilla a 1 de Octubre de 2015 a petición del interesado.

Fdo. Dr. Francisco Murillo Cabezas

Tutor del Proyecto de Tesis Doctoral.

# Agradecimientos.

Gracias, de corazón, a mis directores, los doctores Alfonso Leal, Alejandro Galvao y Juan Francisco Martín. Gracias por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Han hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

Gracias a mi tutor, el Dr. Murillo, porque sin su colaboración este trabajo no habría sido posible.

Gracias a todas las personas de la Universidad de Sevilla, por su atención y amabilidad en todo lo referente a mi vida como alumno de doctorado.

Gracias al equipo de investigadores del Instituto de Biomedicina de Sevilla por su decisivo apoyo en este trabajo de investigación. Muy especialmente a Ainhara Madrazo. Y gracias al magnífico equipo de profesionales de los servicios de Endocrinología de los hospitales Virgen del Rocío, Virgen de la Victoria y Reina Sofía, que tan buena disposición a la colaboración han mostrado.

Gracias a los pacientes que desinteresadamente se ofrecieron a participar en este estudio. Sin ellos esta investigación no hubiera tenido sentido.

Gracias a mi querido y gran amigo Jonatan, sin cuya colaboración este trabajo hubiera sido mucho más largo, complicado y menos rico y entretenido. Gracias por tu mente prodigiosa, tu buen criterio, tu capacidad de esfuerzo y tu simpatía.

Gracias a las personas que, de una manera u otra, han sido claves en mi vida profesional y, por extensión, en la personal: pacientes, superiores, compañeros y profesionales varios.

Gracias a los amigos a los que he robado horas de compañía. Nombrar a todos sería muy extenso y podría cometer algún olvido injusto, por ello, ¡gracias, amigos, por estar ahí! Y por encima de todo, y con todo mi amor, gracias a los míos por estar incondicionalmente conmigo durante estos años. Siempre. Gracias Papá, Mamá, Tere, Isabel, Alicia, Emilia, Mamen, Pablo, Antonio, Carmela, Marisa, Fidel, Manuel y Lola. Y gracias a los que vienen y a los que ya no están. Gracias por todo. Os quiero con todo mi corazón.

A mis padres, Tere y Manolo.

# Índice.

<b>Abreviaturas.</b>	13
<b>Resumen.</b>	14
<b>1. Introducción.</b>	15
<b>2. Revisión crítica.</b>	18
<b>2.1. Evaluación neurofisiológica del estado cognitivo.</b>	19
<b>2.1.A. El análisis espectral del EEG.</b>	19
2.1.A.1. Concepto de análisis espectral del EEG.	19
2.1.A.2. El análisis espectral del EEG en la evaluación cognitiva.	24
<b>2.1.B. Los potenciales evocados.</b>	24
2.1.B.1. Concepto de potencial evocado.	27
2.1.B.1.a. Componentes P1 y N1.	27
2.1.B.1.b. Componente P3.	31
2.1.B.2. El componente P3 auditivo en la evaluación cognitiva.	36
<b>2.2. Acromegalia.</b>	43
<b>2.2.A. Fisiopatología.</b>	43
<b>2.2.B. Morbimortalidad.</b>	46
<b>2.2.C. Epidemiología.</b>	47
<b>2.2.D. Manifestaciones clínicas.</b>	48

2.2.E. Exploración física.	49
2.2.F. Etiología.	50
2.2.G. Diagnóstico.	51
2.2.H. Tratamiento.	53
2.2.I. El deterioro cognitivo en la acromegalia.	57
<b>3. Hipótesis y objetivos.</b>	<b>62</b>
<b>3.1. Hipótesis.</b>	<b>63</b>
<b>3.2. Objetivos.</b>	<b>65</b>
3.2.A. Objetivo general.	65
3.2.B. Objetivos concretos.	65
<b>4. Material y método.</b>	<b>67</b>
<b>4.1. Material.</b>	<b>68</b>
4.1.A. Sujetos de estudio.	68
4.1.B. Controles.	69
<b>4.2. Método.</b>	<b>70</b>
4.2.A. Consideraciones éticas.	70
4.2.B. Determinación hormonal.	70
4.2.C. Evaluación cognitiva.	70
4.2.D. Evaluación neurofisiológica.	72
4.2.E. Análisis estadístico.	75

<b>5. Resultados.</b>	78
5.1. Descripción de la muestra.	79
5.2. Niveles hormonales.	82
5.3. Evaluación neuropsicológica.	84
5.4. El componente P3.	87
5.5. El análisis espectral del EEG.	89
5.5.A. Pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente.	89
5.5.B. Pacientes con adenoma no funcionante.	93
5.5.C. Potencia espectral de la banda 95-105Hz.	96
5.5.D. Comparación del análisis espectral del EEG.	99
5.6. Análisis de correlación.	101
5.6.A. Análisis de correlación de la latencia del componente P3.	101
5.6.B. Análisis de correlación de la amplitud del componente P3.	103
5.6.C. Análisis de correlación del poder espectral de las bandas delta, theta, alfa y beta.	105
5.6.D. Análisis de correlación del poder espectral de la banda 95-105Hz.	110
5.6.E. Análisis de correlación de las pruebas neuropsicológicas.	112
<b>6. Discusión.</b>	115
6.1. El componente P3.	116
6.1.A. ¿La exposición a niveles elevados de GH y/o IGF-I produce alteración del componente P3?	116

6.1.B. El efecto de la edad en el potencial evocado P3.	120
6.1.C. La relación entre la latencia de P3 y el poder espectral alfa.	121
<b>6.2. El análisis espectral del EEG.</b>	<b>124</b>
6.2.A. El efecto de la GH en el análisis espectral del EEG.	124
6.2.B. Caracterización del análisis espectral del EEG en pacientes con acromegalia controlados con pegvisomant y en individuos con adenomas hipofisarios no funcionantes.	127
6.2.C. El efecto de la edad en la potencia espectral del EEG.	129
6.2.D. El efecto del estado afectivo en la potencia espectral del EEG.	131
6.2.E. El análisis espectral de la banda 95-105Hz.	132
<b>6.3. La evaluación neuropsicológica.</b>	<b>137</b>
6.3.A. El efecto de la PRL en el tiempo de resolución del TMT-A.	138
6.3.B. El efecto de la edad en el TMT-A.	139
6.3.C. La relación entre los síntomas depresivos y la calidad de vida relacionada con la salud.	140
<b>7. Conclusiones.</b>	<b>142</b>
<b>8. Bibliografía.</b>	<b>145</b>

# Abreviaturas.

ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

BDI-II: "Beck Depression Inventory II".

dB: Decibelio.

EEG: Electroencefalografía.

ERM: Espectroscopia por resonancia magnética.

ERP: "Event related potential".

FSH: Hormona estimulante del folículo.

GH: Hormona del crecimiento.

GHRH: Hormona liberadora de GH.

IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina 1.

IRMA: Análisis inmunorradiológico.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LH: Hormona luteinizante.

LORETA: "Low resolution tomography".

MEG: Magnetoencefalografía.

PEG: Pegvisomant.

PRL: Prolactina.

qEEG: Electroencefalografía cuantitativa

RM: Resonancia magnética.

SD: Desviación estándar.

SDS: "Standard deviation score".

SM-C: Somatomedina C.

SNC: Sistema nervioso central.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TMT-A: "Trial Making Test" parte A.

# Resumen.

**Introducción:** La acromegalia es un trastorno hormonal producido por la secreción aberrante de hormona del crecimiento (GH) y el consecuente incremento del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I) generalmente debido a la acción de un adenoma hipofisario, y que produce complicaciones sistémicas, incluyendo complicaciones neurocognitivas. Además, también se han descrito alteraciones neurofisiológicas en el análisis espectral del electroencefalograma (EEG) y en los potenciales evocados P3 en pacientes con acromegalia no tratada y en pacientes con remisión bioquímica de la enfermedad tras resección del adenoma. Hasta la fecha no se había podido comprobar si la alteración cognitiva descrita en la acromegalia era debida a la exposición prolongada a cifras elevadas de GH o de IGF-I o a otros factores. Tampoco se habían realizado hasta el momento estudios cognitivos y neurofisiológicos en pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente.

**Objetivos y método:** El propósito de este trabajo era determinar los efectos cognitivos y neurofisiológicos que tiene la exposición prolongada a cifras elevadas de GH en pacientes con acromegalia controlada con pegvisomant, comparando los resultados con los obtenidos en individuos con tumores cerebrales hipofisarios no secretores de GH, con cifras normales de GH e IGF-I. Ambos grupos se sometieron a evaluación cognitiva mediante pruebas neuropsicológicas (Trial Making Test A -TMT-A-, Beck Depression Inventory II -BDI-II- y EuroQoL 5D -EQ-5D-) y a evaluación neurofisiológica mediante análisis espectral del EEG y potenciales evocados P3 con estímulo auditivo.

**Resultados:** Los pacientes con acromegalia tratada con pegvisomant y los controles con adenomas no secretores mostraron valores de latencia y amplitud de P3 y del análisis espectral del EEG similares en las bandas delta, theta, alfa y beta, a pesar de tener cifras de GH y de IGF-I significativamente diferentes entre sí ( $p < 0,05$ ). Las pruebas neuropsicológicas mostraron puntuaciones sin diferencias significativas entre ambos grupos. El análisis espectral del EEG en las frecuencias altas 95-105Hz mostró una potencia significativamente mayor en los individuos con adenoma no funcionante que en el grupo de acromegálicos. El incremento de potencia en esta banda de frecuencias correlacionaba con peor calidad de vida en el EQ-5D y con mayor sintomatología depresiva en el BDI-II.

**Conclusiones:** De acuerdo con nuestros resultados el estado cognitivo y neurofisiológico de los pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente no está relacionado con la concentración elevada de GH. El análisis espectral del EEG muestra una banda de frecuencias rápidas a 95-105 Hz, probablemente relacionada con síntomas afectivos y en cuya regulación podría intervenir la GH a través de su relación con los receptores GABA. Futuros estudios que evalúen esta banda de frecuencias en pacientes con exceso y con déficit de GH, y su modulación con antagonistas de receptores GABA pueden ayudar a comprender la electrogénesis cerebral en este tipo de pacientes.

# **1. Introducción**

# 1. Introducción

La acromegalia es un trastorno hormonal raro y severo producido por la secreción aberrante de hormona del crecimiento (GH, del inglés *growth hormone*) y el consecuente incremento del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I, del inglés *insulin-like growth factor 1*), generalmente debido a la acción del exceso de GH/IGF-I producido por un adenoma hipofisario somatotopo. El comienzo y desarrollo de esta enfermedad es insidioso, con una duración media de 5 a 10 años de síntomas clínicos previos al diagnóstico. Es habitual que en el momento del diagnóstico existan secuelas sistémicas, que incluyen alteraciones somáticas, gastrointestinales, cardiovasculares, endocrinas y metabólicas, entre otras (Colao et al., 2004; Melmed et al., 2006).

A la lista de complicaciones de la acromegalia, se han incluido complicaciones neurocognitivas, que incluyen déficits en la memoria de trabajo y a largo plazo, aparentemente independientes de síntomas psiquiátricos (Leon-Carrion et al., 2010; Martín-Rodríguez et al., 2013; Tiemensma et al., 2010). Se han realizado trabajos con pruebas de imagen que han informado de la existencia de alteraciones estructurales cerebrales en las sustancias gris y blanca (Sievers et al., 2009, 2012). Además, también se han descrito alteraciones neurofisiológicas en pacientes con acromegalia no tratada y en pacientes con remisión bioquímica de la enfermedad tras extirpación del adenoma. Se ha comprobado que los pacientes con acromegalia no tratada tienen una reducción en la amplitud del potencial evocado cognitivo auditivo P3 (Tanriverdi et al., 2009) y que el análisis espectral del electroencefalograma (EEG) muestra una reducción de las potencias alfa y beta en las regiones corticales prefrontal y centrottemporal (Leon-Carrion et al., 2010). También se ha demostrado que las alteraciones en el análisis espectral del EEG permanecen después de la curación de la

enfermedad tras la extirpación quirúrgica del adenoma hipofisario (Martín-Rodríguez et al., 2013).

Todas estas observaciones sugieren que la exposición prolongada a concentraciones elevadas de GH e IGF-I tiene un efecto nocivo en la función neurológica y cognitiva. Sin embargo, no se ha podido comprobar hasta la fecha si son las cifras elevadas de GH o de IGF-I las responsables de la alteración cognitiva descrita en la acromegalia, o bien si se debe a otros factores coexistentes como la presencia de un tumor cerebral o factores psicológicos y somáticos derivados de la situación de enfermo crónico, entre otros, que también se han asociado a alteraciones cognitivas (Pereira et al., 2012; Yedinak y Fleseriu, 2014).

El objetivo principal de esta tesis doctoral es comprobar si las alteraciones cognitivas descritas en la acromegalia son debidas a la exposición a cifras elevadas de GH. Para ello evaluaremos el estado neurofisiológico y neuropsicológico de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant, que es un antagonista de la GH que controla las cifras de IGF-I pero mantiene elevadas las de GH. Para evitar la confusión con otros factores que puedan afectar la función cognitiva, se comparará a estos pacientes con un grupo de individuos con variables demográficas similares de edad y sexo, y que también tienen un adenoma hipofisario pero que no secreta GH.

Además, este trabajo servirá también para describir el estado neurofisiológico y cognitivo de los pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente, lo cual, tras una revisión de la literatura científica, no encontramos que haya sido realizado hasta la fecha.

## **2. Revisión crítica**

# 2. Revisión crítica

## 2.1. Evaluación neurofisiológica del estado cognitivo.

Una de las funciones básicas del tejido nervioso consiste en la capacidad para generar potenciales eléctricos, que son la base de la excitabilidad del organismo y que dan lugar a cualquier conducta de los seres vivos, incluyendo la cognición. El electroencefalograma (EEG), al ser la técnica que registra los potenciales eléctricos generados por la corteza cerebral, aporta información del funcionamiento de la corteza cerebral, y supone una herramienta muy útil para evaluar la función cognitiva (Hughes y John, 1999).

En esta tesis doctoral utilizaremos técnicas neurofisiológicas que se fundamentan en el EEG para evaluar la función cognitiva: el análisis espectral del EEG y los potenciales evocados.

### 2.1.A. El análisis espectral del EEG.

#### 2.1.A.1. CONCEPTO DE ANÁLISIS ESPECTRAL DEL EEG.

El análisis espectral del EEG, también llamado electroencefalografía cuantitativa (qEEG, del inglés *quantitative EEG*), es una de las denominadas técnicas de neuroimagen funcional que permiten profundizar en la fisiopatología del sistema

nervioso central (SNC). Tiene su fundamento teórico en el EEG, que muestra distintas características según su situación funcional (Schilden, 2006).

Desde los primeros registros de la actividad eléctrica cerebral en humanos (Berger, 1929), se ha intentado obtener más información de la que a simple vista se puede conseguir con la observación directa del trazado. Las diferentes ondas que constituyen el registro EEG son una manifestación de la actividad cerebral, de sus características y de sus cambios. Sin embargo, la valoración exclusivamente visual del registro limita gran parte de las posibilidades de información que aporta el EEG acerca del estado funcional del SNC (Campbell, 2009).

Con el apoyo de diferentes instrumentos matemáticos que permiten un análisis más detallado de las señales eléctricas, diversos autores intentaron profundizar en el significado biofísico de las ondas registrables en la superficie craneal. Así, en 1932, Dietsch fue uno de los primeros en aplicar el análisis de Fourier al EEG, lo cual representó un paso importante en el estudio de la actividad bioeléctrica cerebral (Dietsch, 1932).

Como todas las técnicas complementarias, la utilidad del qEEG se fundamenta en conocer tanto sus posibilidades como sus limitaciones. Este conocimiento permite una utilización adecuada de los datos obtenidos, sin menospreciar algunos ni sobrevalorar otros (Campbell, 2009; Hughes y John, 1999; Schwilden, 2006; Tonner y Bein, 2006).

En este sentido, la qEEG aporta datos que no es posible obtener con otras técnicas de neuroimagen, al tiempo que presenta restricciones que exigen la búsqueda de más información por otras vías.

Entre las restricciones de la qEEG están, sin duda, su baja resolución espacial y la limitación al plan biaxial de los datos obtenidos, lo que condiciona la información que aporta y la incapacita para la valoración de determinados trastornos. Sin embargo, entre sus grandes ventajas –no comparables con ninguna otra técnica actual de neuroimagen– se encuentra su altísima resolución temporal (los datos se obtienen en tiempo casi real) y las características de la información que aporta, tanto por su

naturaleza, que es reflejo directo de la actividad neuronal, como por el modo de obtenerla, que es absolutamente cuantitativo en sus valores basales (Schwilden, 2006; Tonner y Bein, 2006).

En la actualidad, los sistemas de adquisición de las señales EEG, de la mayor parte de los equipos de qEEG, poseen conversores analógico-digitales adecuados que realizan muestreos óptimos, los cuales aseguran una buena adquisición y evitan la parasitación del espectro final. Por otra parte, la posibilidad de almacenar la actividad bioeléctrica cerebral en sistemas ópticos permite una mayor fiabilidad y estabilidad de las señales obtenidas (Tonner y Bein, 2006).

Sin embargo, la parte más importante, desde el punto de vista de utilización de la qEEG, es el procesamiento y manejo de la información adquirida. Es decir, poder determinar las características de la actividad recogida en cada electrodo y verificar si se encuentra dentro de los límites normales para cada paciente y situación. Así, una vez digitalizada, la señal bioeléctrica debe procesarse matemáticamente para evaluar distintos parámetros de interés en la metodología de la qEEG (Paranjape et al., 1990; Schwilden, 2006; Tonner y Bein, 2006; Wang et al., 1992).

En este sentido, parámetros que deben estudiarse son las potencias absoluta y relativa de las diferentes bandas de frecuencia (delta, theta, alfa, beta y gamma), la coherencia interhemisférica y la asimetría interhemisférica (Paranjape et al., 1990; Wang et al., 1992). Igualmente, en los diferentes canales es necesario poder disponer de espectros de frecuencia de épocas de registro, aisladas y acumuladas (Nuwer, 1990). Cada uno de estos parámetros aporta información útil sobre las características y el comportamiento de la actividad bioeléctrica cerebral.

La potencia absoluta es un índice de la cantidad de energía existente en una banda de frecuencia determinada y en un punto concreto de la superficie craneal (Paranjape et al., 1990; Wang et al., 1992).

La potencia relativa indica el porcentaje de actividad de una banda de frecuencia y su distribución topográfica (Paranjape et al., 1990; Wang et al., 1992).

La coherencia interhemisférica señala el grado de sincronismo entre ambos hemisferios cerebrales, mientras que la asimetría interhemisférica se refiere a la diferencia de energía entre ambos (Paranjape et al., 1990; Wang et al., 1992).

Por último, los espectros de frecuencia ponen de manifiesto la distribución de la potencia a lo largo de la dimensión frecuencia (Nuwer, 1988a, 1988b). Cada uno de estos parámetros describe aspectos independientes de la actividad bioeléctrica cerebral y son sensibles a los cambios psicofisiológicos del sujeto y a la presencia de diferentes enfermedades (Hughes y John, 1990).

Junto a estos parámetros, considerados básicos en cualquier exploración de qEEG, resulta muy interesante poder disponer de otros adicionales, como son la potencia absoluta total en cada punto de registro, la asimetría y coherencia intrahemisférica, la frecuencia media global y en cada banda, la combinación y relación entre diferentes parámetros, los estudios de grupos de ondas aisladas y la posibilidad de obtener datos desde registros bipolares (Nuwer, 1988a, 1988b). Evidentemente, cada uno de estos parámetros aporta información, más o menos específica, de las características de la actividad neuronal registrada, la cual posee, como se comentó con anterioridad, una determinada significación fisiopatológica.

Sin embargo, para la práctica clínica habitual, el manejo de toda esta información, exige poder realizar estudios de comparación individuales y con grupos control para ayudar a definir los valores normales de cada parámetro estudiado. Sin la posibilidad de efectuar estudios estadísticos comparativos, la mayoría de los datos obtenidos serían de imposible manejo y difícil significación. Además, se sabe que la actividad bioeléctrica cerebral muestra una evolución sistemática desde las primeras etapas de la vida hasta la vejez, lo que exige manejar la edad como una variable de notable peso estadístico. Por tanto, después de obtener la máxima información posible sobre las características de la actividad bioeléctrica cerebral, estos datos deben compararse estadísticamente (con métodos paramétricos y no paramétricos, y controlando la variable edad) a fin de construir mapas de significación o de probabilidad (Abt, 1990; Duffy et al., 1981) con cada uno de los parámetros estudiados, que señalen las desviaciones estándar y su significación estadística entre

un individuo y un grupo, entre dos grupos o entre un individuo consigo mismo. Naturalmente, dado el gran volumen de datos obtenidos y su amplia variabilidad dentro de la población normal, es importante manejar estrictos y exigentes márgenes de confianza para disponer de una adecuada fiabilidad de los resultados.

La combinación de los diferentes datos cuantitativos de la actividad bioeléctrica cerebral con las distintas herramientas estadísticas, con medidas mono y multivariantes, constituye el denominado análisis neurométrico (John, 1977; John et al., 1993a, 1993 b; Prichep et al., 1986;); Este análisis calcula las diferencias entre los valores de los parámetros estudiados en cada sujeto y el promedio de los valores teóricos, adecuados a la edad, que se extraen por el desarrollo de ecuaciones específicas. De ahí se obtienen las puntuaciones Z que definen la probabilidad de que un valor observado se encuentre dentro de la normalidad, teniendo en cuenta la dispersión de la población normal y las diferencias en función de la edad. Por todo ello, la metodología de las exploraciones con qEEG exige la creación de grupos control de diferentes edades, de sujetos sanos y con distintas patologías.

Para conseguir una mayor información y sensibilidad de la actividad bioeléctrica registrada es muy conveniente realizar una evaluación conjunta de varios parámetros, funcionalmente relacionados, mediante matrices de covariación y establecer las desviaciones con respecto a la normalidad. Así, por ejemplo, es posible determinar la normalidad del espectro de frecuencias en Pz, el patrón de coherencia interhemisférica total o la actividad alfa en el hemisferio izquierdo. Este tipo de estudio describe sutiles y complejas características de la actividad bioeléctrica cerebral, que no es posible obtener con la evaluación de parámetros aislados.

Igualmente, con la aplicación de herramientas estadísticas, se pueden cuantificar los cambios de la electrogénesis cerebral en diferentes momentos, en distintas situaciones psicofísicas y ante la presencia de determinadas sustancias neuropsicotropas (Corsi-Cabrera et al., 1997; Itil et al., 1991). De este modo, podemos valorar cuantitativamente el comportamiento bioeléctrico cerebral, que es siempre una dimensión directa del tipo y modo de actividad del SNC.

Por último, sobre los datos obtenidos en el análisis neurométrico, la realización de un análisis multivarianza permite también efectuar estudios de discriminantes, que tienen como objeto escoger un subconjunto de variables bioeléctricas que permitan una asignación óptima de los sujetos a un grupo determinado, definido por variables externas. De este modo, se señala el grado de semejanza estadística con un grupo concreto y se identifican los parámetros más relevantes en la conclusión de ese estudio (John et al., 1993a, 1993b). Sin embargo, los resultados de este tipo de estudio estadístico deben interpretarse con precaución por la frecuencia de falsos positivos que pueden obtenerse (Nuwer, 1997). En conjunto, el análisis neurométrico es un método que simplifica la extracción de información del enorme volumen de datos surgido tras la cuantificación de la actividad bioeléctrica cerebral, y, al mismo tiempo, es una herramienta útil para detectar desviaciones de la normalidad en la electrogénesis cerebral. Sin embargo, las conclusiones sobre este tipo de análisis deben realizarse con las precauciones requeridas por la ciencia estadística y siempre a la luz de los datos clínicos.

#### *2.1.A.2. EL ANÁLISIS ESPECTRAL DEL EEG EN LA EVALUACIÓN COGNITIVA.*

La utilidad del qEEG para evaluar el nivel cognitivo ha sido establecida en múltiples trabajos recientemente, constituyendo una herramienta precisa, descriptiva y reproducible para evaluar posibles alteraciones cognitivas (Bremmer et al., 1988; Bresthorn et al., 1997; Dierks et al., 1991; Hurt et al., 2014; Ihl et al., 1996; John et al., 1982; Kamarajan y Porjesz, 2015; Karnaze et al., 1982; Light y Swerdlow, 2015; Passero et al., 1995; Penttila et al., 1985; Rapp et al., 2015; Simkin et al., 2014).

Existe cierta correlación entre el déficit cognitivo, preferentemente vinculado a la capacidad de atención, y el descenso de la actividad alfa y beta (Dunkin et al., 1994; Ihl et al., 1996; Kamarajan y Porjesz, 2015; Light y Swerdlow, 2015).

Además, se han asociado algunos cambios neurométricos en la banda delta, en la región temporal, con indicadores de deterioro en la actividad diaria (Passero et al., 1995; Rodríguez et al., 1996; Rapp et al., 2015). También, se ha encontrado una

estrecha correlación entre parámetros obtenidos con tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) y la qEEG, especialmente entre la disminución del flujo temporoparietal y el enlentecimiento de la actividad bioeléctrica en esta región (Kwa et al., 1993). Del mismo modo, se ha objetivado una correlación positiva entre datos medidos con la qEEG (disminución de los ritmos dominantes e incremento de la actividad lenta) y el descenso del metabolismo cortical valorado con tomografía por emisión de positrones (PET) (Buchan et al., 1997; Szelies et al., 1994). En una revisión sobre el diagnóstico precoz de enfermedad de Alzheimer, se señala que la sensibilidad y especificidad más alta se consiguen combinando los datos de la qEEG y la medida del hipocampo mediante resonancia magnética (RM) (Jonkman, 1997).

En la demencia multiinfarto es frecuente encontrar un patrón neurométrico en el análisis espectral del EEG caracterizado por aumento de la potencia central en las cuatro bandas de frecuencia, asimetría delta anterior, asimetría posterior global, aumento de la potencia delta y theta y coherencia normal. Este patrón se diferencia del observado en la enfermedad de Alzheimer, donde no se aprecian tantas asimetrías, y se produce un descenso de la potencia en las bandas alfa y beta, y existe un asincronismo global (Leuchter et al., 1987; Martín-Loeches et al., 1991). Por otra parte, la qEEG es también un buen instrumento en el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden cursar con afectación cognitiva, como son los cuadros depresivos en el anciano, y que tienen un pronóstico y tratamiento claramente distintos (Maurer et al., 1992). Igualmente, el estudio de los procesos involutivos normales tiene un importante apoyo en la qEEG, donde, además, se ha encontrado una correlación entre cambios en el espectro de la banda theta y la presencia de señales hiperintensas, de RM, en la sustancia blanca (Oken et al., 1992).

En algunos trastornos metabólicos y endocrinos, que se acompañan de manifestaciones neurológicas, como pueden ser las enfermedades tiroideas, la insuficiencia renal y la diálisis o las hepatopatías, puede ser muy útil la valoración y el seguimiento de la actividad bioeléctrica cerebral mediante la qEEG.

En este sentido, la monitorización de las encefalopatías hepáticas, con registros repetidos de larga duración, donde se valoran los cambios en las bandas alfa y theta y

la organización bioeléctrica global, constituyen una valiosa herramienta para el tratamiento de estos trastornos (Chu et al., 1991; García de León, 1990; Jansen et al., 1986; Nuwer et al., 1996). Además, se sabe que alteraciones en el funcionamiento del sistema GH/IGF-I (Hormona del crecimiento/ factor de crecimiento similar a la insulina-1) tienen relación con alteraciones cognitivas, especialmente la memoria y las funciones ejecutivas. Esto está ampliamente estudiado en pacientes con deficiencia de GH (Deijen et al., 1996; Papadakis et al., 1995; Rollero et al., 1998; Sartorio et al., 1996; Vamn Dam et al., 2000; Vitiello et al., 1999).

En esta tesis doctoral nos centraremos en pacientes con acromegalia, en la que la alteración del sistema GH/IGF-I consiste en una secreción excesiva de GH. Existen muy escasos trabajos que traten de objetivar el deterioro cognitivo asociado a la evolución de este trastorno endocrinológico, y solo dos trabajos, ambos realizados por nuestro grupo, en los que se ha evaluado la qEEG en pacientes con acromegalia. Uno de ellos realizado en pacientes con acromegalia no tratada (Leon-Carrión et al., 2010) y otro en pacientes con acromegalia “curada” tras tratamiento quirúrgico (Martín-Rodríguez et al., 2013).

León-Carrión et al. (2010) lograron determinar que los pacientes con acromegalia no tratada tienen alteraciones en sus funciones cognitivas, especialmente en la memoria, y que estas alteraciones tenían un correlato neurofisiológico.

Para ello se realizó un completo estudio neuropsicológico y neurofisiológico a 16 pacientes con acromegalia activa sin tratamiento (naïve) y a 16 controles sanos. Se realizaron estudios comparativos de las principales funciones neurocognitivas: funciones ejecutivas, memoria verbal y visual, atención, habilidades visuoespaciales y fluencia verbal. También se realizó qEEG y tomografía electromagnética cerebral de baja resolución (LORETA). Los resultados se correlacionaron con las concentraciones hormonales de GH y IGF-I.

Los datos obtenidos mostraron que la memoria a corto y largo plazo era la función cognitiva más alterada. De hecho el grado de función mnémica se correlacionaba de forma inversa con la concentración de GH/IGF-I. No se encontró

relación entre depresión y función mnémica, y solo se estableció una asociación leve con la calidad de vida.

Con respecto a las alteraciones neurofisiológicas, los pacientes con acromegalia mostraron menor poder espectral en las frecuencias alfa y beta en el EEG, y un descenso de la actividad en las cortezas prefrontal y mediotemporal, que se asoció a la alteración cognitiva.

Estos resultados aportan evidencia del deterioro cognitivo y neurofisiológico, caracterizado por alteración de la memoria de moderada a severa y descenso de la actividad neuronal en áreas cerebrales específicas, en los pacientes con acromegalia naïve.

Posteriormente nuestro grupo también demostró que las alteraciones cognitivas encontradas en los pacientes acromegálicos perduraban tras el tratamiento quirúrgico y la normalización de los niveles séricos de GH e IGF-I (Martín-Rodríguez et al., 2013).

Sin embargo, no existen hasta la fecha estudios que evalúen el posible deterioro cognitivo en pacientes con acromegalia que reciben tratamiento farmacológico. Este es uno de los objetivos de la presente tesis doctoral.

## **2.1.B. Los potenciales evocados.**

### *2.1.B.1. CONCEPTO DE POTENCIAL EVOCADO.*

El Potencial evocado o ERP (del inglés, *Event-Related Potential*) es una exploración neurofisiológica que evalúa la función del SNC por medio de respuestas provocadas ante a un estímulo conocido y normalizado. Se estudia la respuesta del SNC a los estímulos sensoriales, analizando las vías nerviosas que desde la periferia aportan la información hacia el cerebro.

Los ERPs en relación a la actividad cognitiva han despertado mucho interés en el campo de las Neurociencias por ser considerados específicamente adecuados para estudiar las funciones cognitivas en el ser humano (Carretié e Iglesias, 1997; Polich et al., 1991, 2007; Vázquez et al., 2004). Esta técnica ha permitido estudiar la actividad electrofisiológica relacionada con diversos procesos psicológicos, entre ellos la atención.

En este sentido, la psicofisiología ha prestado gran interés en profundizar en el entendimiento de la atención, en cómo se produce y qué zonas del cerebro se relacionan con este proceso, para así poder conocer qué ocurre en las personas con problemas atencionales y cómo solucionarlo, o al menos mejorar a quien padece alguna alteración de la atención.

En este trabajo nos centraremos en las técnicas de análisis de los ERPs asociados a la actividad cognitiva que se extraen de la señal del EEG, así como en su utilidad a la hora de la evaluación del funcionamiento cerebral durante la puesta en marcha de diversos mecanismos atencionales en pacientes con acromegalia tratada farmacológicamente.

Los primeros componentes que aparecen entre los 100 y los 200 ms tras una estimulación sensorial específica resultan de una gran utilidad para el estudio de variables cognitivas como la atención y el procesamiento inicial de la información en cortezas cerebrales asociativas relacionadas con la modalidad sensorial concreta (Carretié e Iglesias, 1997; Regan, 1988). Obviando ciertos componentes del segmento inicial en el procesamiento de la información, como el componente C1 (Clark, Fan y Hillyard, 1995; Gómez et al., 1994), los primeros componentes que nos encontraremos son el componente P1 y el componente N1.

#### **2.1.B.1.a Componentes P1 y N1.**

El componente P1, de amplitud positiva, suele aparecer alrededor de los 100 ms y se usa con frecuencia en la clínica para medir las alteraciones de las vías sensoriales.

Permite saber, si estudiamos la vía visual, el tiempo que tarda en llegar la información desde la retina a la corteza visual extraestriada (Clark, Fan y Hillyard, 1995; Gómez et al., 1994). Su uso en el estudio de la atención también es importante por tratarse del primer componente que puede ser modulado atencionalmente (Hillyard, Vogel y Luck, 1998; Kanwisher y Wojciulik, 2000; Luck, Woodman y Vogel, 2000). Presenta mayor amplitud en la condición atendida que en la no atendida (Hillyard et al., 1995; Vázquez et al., 2002) y ha sido habitualmente estudiado junto con el otro componente que le sucede temporalmente, el componente N1.

El componente N1 suele formarse en el intervalo entre los 140 y los 200ms, donde pueden observarse varias inflexiones negativas que se producen al mismo tiempo en distintas localizaciones sobre el cuero cabelludo. Este componente muestra una mayor amplitud ante estímulos que el sujeto atiende, bien de una forma pasiva, por su particular significación o novedad, como las respuestas de orientación (Atienza, Cantero y Gómez, 2001; Graham y Hackley, 1991; Iwanami, Suga y Kanamori, 1994); o bien de forma activa, porque la tarea requiera prestar atención a un estímulo concreto, independientemente de sus características físicas (como en las tareas de localización espacial) (Graham y Hackley, 1991; Hillyard et al., 1995; Vaquero et al., 2004; Vázquez et al., 2002).

Tanto el componente P1 como el N1 han sido ampliamente explorados por numerosos investigadores mediante paradigmas de atención selectiva visual. Los estímulos visuoespaciales atendidos se asocian con un incremento de la amplitud tanto del componente P1 como del N1, en cuanto que los estímulos no atendidos se asocian con un decremento de la amplitud de ambos componentes. Si nos centramos en los efectos encontrados en estos componentes ante paradigmas atencionales donde aparecen estímulos precedidos por claves válidas e inválidas (como los trabajados por Posner y sus colaboradores), se comprueba que ambos componentes tienen una mayor amplitud para la condición atendida válida en comparación con la inválida (Mangun y Hillyard, 1995). Esto ha sido interpretado como un apoyo a la hipótesis de la selección atencional temprana y, sobre todo, como un correlato fisiológico de la ventaja conductual que ofrece una clave válida para la localización de

estímulos objetivos frente a una clave inválida (Clark, Fan y Hillyard, 1995; Clark y Hillyard, 1996).

Otros estudios en los que también se emplearon claves espaciales han proporcionado más datos importantes acerca del significado funcional que representan estos componentes. Así, Mangun y Hillyard (1991) demostraron la posible disociación entre P1 y N1 mediante el diseño de dos tareas. La primera consistía en discriminar la altura de una barra y elegir entre dos alternativas. Una vez realizada la discriminación el sujeto debía pulsar un botón cuando apareciera una barra alta y otro botón cuando la barra fuera corta. En la otra tarea, los autores exigieron esta vez a los sujetos la simple detección de la aparición de la barra. En el caso de P1 no se observaron diferencias entre la discriminación y la detección. Sin embargo, el componente N1 mostró un comportamiento distinto según la tarea. En la tarea de discriminación se detectó una modulación significativa de la amplitud del componente frente a la ausencia de la misma en la tarea de detección. La conclusión a la que llegaron los autores del estudio fue que las claves podían focalizar la atención sobre una localización y esto era indicado por el componente P1. Sin embargo, cuando la tarea solo exigía una detección y en consecuencia no era necesario un procesamiento detallado del estímulo atendido, el componente N1 no resultaba modulado en su amplitud, lo que sugiere que este componente refleja posteriores estadios de análisis de la información atendida (Mangun y Hillyard, 1991).

Diversas variaciones y versiones del paradigma de costes y beneficios de Posner donde se utilizan claves visuoespaciales también han aportado datos interesantes. En este paradigma experimental, se presentan claves válidas, inválidas y neutras que indican la localización de los estímulos objetivos que aparecerán tras la clave. La amplitud del componente P1 es similar para las claves válidas y neutras, pero atenuada para las claves inválidas. En cuanto a la amplitud del componente N1, es similar para las claves inválidas y neutras, y mayor para las claves válidas. Estos resultados pueden ser interpretados de la siguiente forma. El componente P1 reflejaría el coste de ser señalado por una clave inválida hacia una localización incorrecta del estímulo objetivo, con una reducción de su amplitud ante la condición inválida. Sin embargo, el

componente N1 reflejaría el beneficio de ser señalado por una clave válida hacia una localización correcta del estímulo objetivo, con un aumento de su amplitud ante la señalización válida (Coull, 1998). Esto ha sugerido que los componentes P1 y N1 podrían reflejar mecanismos de la atención específicos. Un aumento de la amplitud del componente P1 puede estar asociado a la supresión de los estímulos no atendidos, en cuanto que un incremento de la amplitud del componente N1 puede indicar una ganancia de los estímulos atendidos. Por tanto, podemos decir que los incrementos de amplitud de ambas ondas están asociados con el incremento de la relación señal-ruido. El P1 se asocia con una reducción en el ruido o focalización, en cuanto que el N1 se asocia con un incremento de la señal o ganancia sensorial (Coull, 1998; Hillyard et al., 1995; Worden et al., 2000). En este sentido, algunos autores han señalado que las diferencias entre los componentes P1 y N1 de la condición atendida y los de la no atendida se observan solo sobre su amplitud y no en relación a la distribución sobre el cuero cabelludo, lo que sugiere que la atención se muestra como un mecanismo de control de ganancia de la información sensorial, potenciando la información atendida frente a la no atendida (Mangun, Hillyard y Luck, 1993).

Otros estudios han tratado de conocer cuáles serían las estructuras cerebrales que subyacen a la formación de estos componentes. En concreto, los generadores neuronales del componente P1 en tareas visuales han sido localizados en la corteza extraestriada lateral, concretamente en el giro fusiforme (Clark, Fan y Hillyard, 1995; Clark y Hillyard, 1996; Di Russo et al., 2002; Gómez et al., 1994). El componente N1, por su parte, parece estar originado por múltiples generadores en la corteza visual extraestriada y en el plano temporal superior (Clark y Hillyard, 1996; Di Russo et al., 2002; Gómez et al., 1994), aunque también se han propuesto fuentes adicionales en la corteza temporooccipital ventral y dorsal (Clark, Fan y Hillyard, 1995; Clark y Hillyard, 1996; Di Russo et al., 2002). Además, se ha demostrado la existencia de un N1 temprano en torno a los 80-100 ms localizado en regiones frontales que parece reflejar una activación de la corteza frontal paralela a la actividad de regiones sensoriales primarias de la corteza cerebral asociada al análisis de los estímulos (Alcani et al., 1994; Foxe y Simpson, 2002; Giard et al., 1994). Esta variedad de hallazgos en relación a los generadores neuronales del componente N1 se debe al solapamiento a nivel

temporal y espacial que poseen las distintas inflexiones que lo forman, por lo que suele ser descrito por los distintos subcomponentes que se distinguen en latencia y distribución topográfica (Clark y Hillyard, 1996; Di Russo et al., 2002; Heinze et al., 1990). No obstante, el N1 comparte con el P1 algunos de sus generadores neuronales, lo que sugiere que en su formación parecen tener en común algunas áreas corticales.

Por otra parte, otros componentes más tardíos en el procesamiento de la información tienen también un papel muy relevante en el estudio de la atención, como el caso del componente P3.

### **2.1.B.1.b Componente P3**

La atención no solo modula la actividad de las áreas cerebrales primarias. En situaciones en las que las características de los estímulos determinan su relevancia para la tarea, sería esperable la implicación de otras áreas de orden superior que permitan tomar decisiones sobre la relevancia del estímulo y, de esa forma, actuar en consecuencia (Periáñez et al., 2007). Una respuesta eléctrica cerebral asociada a la aparición de estímulos objetivos es el llamado componente P300 o P3, aunque a menudo se le denomina “complejo P300”. Su estudio ha sido muy extenso, habiéndose empleado tanto en el estudio de diferencias interindividuales (Vázquez-Marrufo et al., 2013; Wilson y Languis, 1990) como en el estudio de variables de tipo afectivo (Martínez-Selva, 1995), incluso en áreas de conocimiento diferentes a la Psicofisiología, como en la ingeniería o en su aplicación en interfaces cerebro-ordenador (Combaz et al., 2013).

El componente P3 fue descubierto por Sutton et al. (1965) y su distribución topográfica se localiza en torno a regiones centroparietales. Su latencia puede extenderse desde los 250 a los 500 ms, aunque su pico máximo de amplitud suele ser en torno a los 300 ms posteriores a la aparición del estímulo objetivo. Es fácilmente observable durante la realización de tareas o paradigmas tipo “*oddball*”, en el que estímulos infrecuentes (*oddball*) se intercalan entre otros más frecuentes. El paciente

debe reconocer el estímulo infrecuente, que aparece de forma aleatoria entre los estímulos más frecuentes.

Los estímulos pueden ser auditivos o visuales. En esta tesis se han empleado estímulos auditivos. En este caso, se utilizan dos sonidos de tono diferente separados entre sí por un intervalo de tiempo: el estímulo estándar y el estímulo *target* u *oddball target*.

En el registro de la P3 se pueden distinguir varios componentes (Polich et al., 2000, 2007):

- En respuesta al estímulo frecuente, se puede registrar el complejo N1-P2, con amplitud máxima en el vértex, y que se relaciona con la orientación, atención temprana y procesamiento precoz del estímulo.
- En los estímulos infrecuentes, se puede identificar el complejo N1-P2-N2-P3, donde ya hay intervención del tiempo de reacción y la identificación del estímulo, así como la actualización de la memoria.

En general, la latencia del P3 se considera relacionada con la velocidad de procesamiento: identificar, discriminar, clasificar las características relevantes requeridas. Una latencia menor se relaciona con una mayor velocidad de procesamiento, y una latencia alargada se relaciona con una alteración de la función cognitiva.

Por otro lado, la amplitud de la P3 se relaciona con la actividad cerebral que se requiere para mantener la memoria de trabajo, es decir, se relaciona con la cantidad y calidad de la atención requerida para una tarea, de modo que es mayor cuando hay más recursos neuronales dedicados a una tarea y disminuye conforme se reduce la novedad o la relevancia de la tarea (Martínez-Selva, 1995; Periañez Morales et al., 2007).

Se ha demostrado que la amplitud de P3 es mayor en el caso de los estímulos infrecuentes, lo que sugiere su relación con la falta de expectativa ante el estímulo (Martínez-Selva, 1995), aunque también se ha constatado que cuando los estímulos

objetivo y los estándar tienen la misma probabilidad de ocurrencia, el componente P3 muestra una mayor amplitud en respuesta a los estímulos identificados correctamente, frente a los estímulos ignorados (Periáñez Morales et al., 2007).

La amplitud del componente P3 se ha vinculado clásicamente a la activación de las regiones cerebrales necesarias para el mantenimiento de la información en memoria de trabajo cuando se actualiza el contexto (Donchin y Coles, 1988). Según esta hipótesis, tras la percepción inicial de un estímulo, los sujetos comparan en memoria los atributos perceptivos de lo que acaba de ocurrir con los atributos del estímulo anterior. Si no se detectan cambios perceptivos, se conserva el esquema antiguo o modelo neuronal del contexto. En cambio, si se procesa un estímulo nuevo el sistema atencional debe actualizar la representación del contexto estimular, generando la aparición del componente P3. Según este modelo, el P3 sería un indicador de las operaciones de almacenamiento en memoria de la información sobre el contexto estimular.

Otros estudios también han señalado su función como indicador de la significación o relevancia que el sujeto otorga al estímulo debido a los requerimientos de la tarea (Carretié e Iglesias, 1995). En cuanto a su latencia, se ha asociado a la duración de los procesos de evaluación que los sujetos realizan sobre los estímulos, y se sabe que es independiente de los procesos de respuesta (Kutas, McCarthay y Donchin, 1977). De esta forma el P3 se ha considerado un buen indicador temporal de la actividad neuronal subyacente a la dirección selectiva y voluntaria de la atención hacia las propiedades del objeto atendido, así como de la memoria de trabajo (Linden, 2005; Polich, 2003).

Por otra parte, en el caso concreto de estudios que consideran el significado funcional de este componente en la jerarquía del proceso atencional, algunos autores opinan que este componente representaría el último estadio en la identificación de un objetivo relevante para la tarea (Hillyard y Münte, 1984). Se ha comprobado, por ejemplo, que si el sujeto no detecta la presencia de un objetivo, el componente no se modula (Hansen y Hillyard, 1983; Wijers et al., 1987). Además, algunos estudios relacionan la amplitud del componente P3 con la cantidad de recursos neuronales

puestos en marcha en un determinado momento y ante una tarea concreta (Kratz et al., 2011). Según estos autores, una menor amplitud de este componente estaría relacionada con una menor cantidad de recursos puestos en marcha. Otros estudios han relacionado una menor amplitud de este componente con la respuesta de inhibición o incluso con la complejidad de la tarea (Hagen et al., 2006; Neuhaus et al., 2010; Polich, 1987). No obstante, no se ha alcanzado un consenso definitivo con respecto al significado funcional del P3 (Knight, 1997). Esta falta de acuerdo tal vez se deba al hecho de que es un componente compuesto por múltiples fuentes que radican tanto en estructuras corticales como en límbicas. Así, se han aislado subcomponentes del P3, el llamado P3a que posee una latencia entre los 250 a 350 ms y una distribución frontocentral, se ha relacionado con la detección de estímulos novedosos o la reorientación atencional (Yamaguchi y Knight, 1991). Otro subcomponente es el denominado P3b, el cual presenta una latencia entre los 350 y 550 ms y una distribución centroparietal y cuyo significado funcional se ha relacionado con la actualización de la información en la memoria de trabajo (Donchin y Coles, 1988) o con el cierre del proceso perceptual (Verleger, 1988).

En cuanto a su sustrato neuroanatómico, el componente P3 reflejaría la activación de múltiples generadores neurales ampliamente distribuidos en las cortezas de asociación, e independientes de la modalidad sensorial en la que se presente la estimulación (Herrmann y Knight, 2001). Estudios que han aplicado la técnica de la localización de fuentes cerebrales (Di Russo, Martínez y Hillyard, 2003; Gómez et al., 1994, Horiguchi, Ohta y Nishikawwa, 2003), han señalado al tálamo, las cortezas del lóbulo temporal, el hipocampo y la ínsula como algunas de las estructuras responsables de la generación de este componente. Los primeros estudios de Magnetoencefalografía (MEG) señalaron la localización del componente magnético P3m en áreas cercanas a las cortezas de la formación hipocámpica del hemisferio derecho, junto a un segundo generador en torno a las áreas visuales de la corteza occipital (Rogers et al., 1993). Sin embargo, el uso de sensores con un mayor número de canales durante tareas de discriminación de características espaciales y no espaciales, han aportado evidencias de que los generadores localizados en zonas alrededor de las cortezas temporales podrían ser mejor explicados por la activación de

zonas próximas al tálamo, junto con otro conjunto de fuentes en la corteza cingulada (Horiguchi, Ohta y Nishikawwa, 2003; Mecklinger et al., 1998;). Por su parte, los estudios con resonancia magnética funcional en combinación con el EEG han señalado a las áreas asociativas temporoparietales, perisilvianas, prefrontales derechas y del cíngulo anterior como responsables principales de la generación de la respuesta cerebral P3 a estímulos objetivo (Bledowski et al., 2004; Mulert et al., 2004).

Como ya se ha comentado anteriormente, en esta tesis doctoral se ha registrado el P3 mediante estímulos auditivos. Para ello, se utilizan tonos de frecuencias comprendidas entre 1000 y 2000Hz. Estas frecuencias son las habituales durante una conversación y la corteza auditiva es sensible a ellas. Se emplea una intensidad de 70dB. Al paciente se le pide que escuche en silencio los sonidos y cuente el número de estímulos infrecuentes. Otra opción es que el paciente disponga de un pulsador para indicar cada vez que detecte el estímulo infrecuente. No se han detectado diferencias en la literatura entre realizar la prueba con ojos cerrados o abiertos.

Habitualmente para el registro de la P3 se emplean filtros comprendidos entre 0.01Hz y 30Hz, puesto que la P3 tiene una frecuencia baja (alrededor de 3Hz), y se registra la actividad en Fz, Cz y Pz, referenciados a A1 y A2.

#### *2.1.B.2. EL COMPONENTE P3 AUDITIVO EN LA EVALUACIÓN COGNITIVA.*

En esta tesis doctoral uno de los objetivos consiste en determinar el nivel cognitivo de pacientes con acromegalia tratados farmacológicamente y en sujetos con tumores hipofisarios no funcionantes, mediante el registro del potencial evocado P300 con estímulo auditivo.

El componente P300 es utilizado en múltiples trabajos que tratan de establecer el correlato neurofisiológico y la alteración cognitiva en diferentes patologías. Como ya se ha comentado, el estímulo dado para el registro del P300 puede ser auditivo o visual.

El P300 auditivo ha demostrado tener utilidad clínica en la evaluación del nivel cognitivo, existiendo una relación directa entre la latencia del potencial evocado y la alteración cognitiva, y una relación indirecta entre la amplitud del P300 auditivo y el deterioro cognitivo.

En un metaanálisis evaluaron la latencia del P300 auditivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer, pacientes con deterioro cognitivo leve y en sujetos sanos. Encontraron que la latencia del P300 era significativamente mayor en los individuos con deterioro cognitivo leve y en los pacientes con Alzheimer que en los sanos, y a su vez, era mayor en los pacientes de Alzheimer que en los grupos con deterioro cognitivo leve (Howe et al., 2014).

Por tanto, los valores de P300 auditivo tienen correlación con el nivel de deterioro cognitivo, y van variando conforme varía el deterioro cognitivo en la evolución de los pacientes. Papaliagkas et al. (2011), registraron el P300 auditivo en varios momentos a lo largo de la evolución de pacientes con deterioro cognitivo moderado. A lo largo de esta evolución, algunos pacientes desarrollaron la enfermedad de Alzheimer. Los investigadores concluyeron que la latencia y la amplitud del P300 eran indicativos del nivel de evolución del deterioro cognitivo, sobre todo en los estadios finales de la enfermedad.

Otros autores han tratado de encontrar los cambios metabólicos que tiene lugar en las neuronas de pacientes con deterioro cognitivo, y que tiene su expresión neurofisiológica en la alteración de los potenciales evocados (Li et al., 2014). Para ello midieron los metabolitos cerebrales mediante espectroscopia de protones por resonancia magnética (ERM) y el P300 auditivo en pacientes con deterioro cognitivo moderado y en sujetos ancianos sanos de control con parámetros normales en el componente P300. Además los individuos se sometieron a tests neuropsicológicos que evalúan diferentes dominios de la cognición ("*The Wechsler Memory Scale*", "*Category Fluency*" y "*Trial Making Tests*" partes A y B). Encontraron una correlación negativa entre la latencia del P300 y el índice N-acetilaspártato/creatina en los lóbulos cerebrales frontal y temporal izquierdos, al igual que relación entre valores alterados de metabolitos y de P300 con los valores alterados en los tests cognitivos.

Recientemente, Sundgren (2015) evaluó la existencia de deterioro cognitivo en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recidivante mediante potenciales evocados P300 con estímulos auditivo y visual. Concluyeron que el deterioro cognitivo se relaciona con un descenso en la amplitud del P300 y con un incremento en la latencia en el P300 auditivo en región occipital.

Hallazgos similares fueron detectados en niños diagnosticados de Corea de Sydenham (Ozdemir et al., 2014), encontrando un incremento en la latencia y disminución de la amplitud del P300 auditivo en los pacientes con respecto a los controles sanos. Los autores de este trabajo concluyeron que el estudio del componente P300 podía ser de utilidad en la monitorización del nivel cognitivo en niños diagnosticados de Corea de Sydenham.

Yang et al. (2013) también han detectado la utilidad clínica del componente P300 auditivo para detectar alteraciones cognitivas en pacientes portadoras de la mutación X-frágil antes de desarrollar síntomas neurológicos. Evaluaron a mujeres portadoras de la mutación X-frágil con y sin el síndrome temblor/ataxia asociado al X frágil (FXTAS –del inglés fragile X-associated tremor/ataxia syndrome) y a mujeres sanas, a las que realizaron un extenso estudio neuropsicológico y la medición del potencial evocado P300 auditivo. Encontraron que el componente P300 mostraba amplitud disminuida y latencia alargada en las pacientes FXTAS, y amplitud disminuida en las pacientes portadoras del X-frágil sin FXTAS. Además, encontraron que estos valores alterados del componente P300 auditivo se correlacionaban con el nivel de alteración de la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento.

Valores alterados del componente P300 auditivo también han sido detectados en pacientes con Esclerosis Múltiple y alteración cognitiva, frente a pacientes con Esclerosis Múltiple con resultados normales en los tests neuropsicológicos (Kiiski et al., 2012)

Otro trabajo que ha empleado el componente P300 auditivo como marcador del nivel cognitivo ha tratado de determinar el pronóstico cognitivo de la encefalitis aguda. Para ello han medido la latencia del componente P300 auditivo en pacientes

con encefalitis aguda entre 6 y 84 meses tras la curación de la enfermedad, comparándolo con individuos sanos de similares características demográficas. Encontraron que los valores estaban más alterados en pacientes con encefalitis producidas por virus herpes simplex frente a otras etiologías y a los sujetos sanos, indicando un peor pronóstico cognitivo de este subgrupo de encefalitis (Hahn et al., 2012).

La determinación del componente P300 auditivo también ha sido empleada para establecer el grado de alteración cognitiva provocado por la anestesia local y la anestesia general en pacientes intervenidos de endarterectomía carotídea. Mracek et al. (2012) realizaron mediciones del componente P300 auditivo en pacientes intervenidos de endarterectomía carotídea previa a la intervención, el primer día postintervención y seis días tras la operación, y separaron a los pacientes en dos grupos en función de si recibieron anestesia local o general. Observaron que existían valores alterados del componente P300 en el primer día postoperatorio en los pacientes con anestesia general, y que los valores se normalizaban en la medición del sexto día tras la intervención. En cambio no había diferencias en las mediciones de los pacientes intervenidos con anestesia local. Concluyeron por tanto que existía un deterioro cognitivo reversible inmediato a la aplicación de la anestesia general.

Duman et al. (2011) utilizó el componente P300 para establecer el estado cognitivo de niños con  $\beta$ -talasemia mayor ( $\beta$ -TM). Para ello realizaron estudios neuropsicológicos a 20 niños con  $\beta$ -TM y a 21 niños controles sanos. Los estudios neuropsicológicos fueron normales en todos los participantes, sin embargo el grupo de pacientes tuvo resultados más bajos en general, y peores índices verbales y de comportamiento que los controles. El número de niños con disfunción visuomotora fue mayor en el grupo de pacientes con  $\beta$ -TM que en el de los controles. En relación a la medición de los parámetros relacionados con el componente P300, el grupo de  $\beta$ -TM tuvo latencias alargadas significativamente de de N1, P2 y N2 en Fz, y latencias alargadas de N1 en Cz con respecto al grupo control. Los pacientes con  $\beta$ -TM también mostraron valores de amplitud menores del componente P300 en Fz y Cz que los sujetos del grupo control. Los autores concluyeron que el estudio del componente

P300 en los niños con  $\beta$ -TM puede ser útil en el diagnóstico precoz de alteraciones cognitivas.

El potencial evocado P300 auditivo también ha sido utilizado para demostrar alteraciones cognitivas en niños con retraso específico del lenguaje. Shaheen et al. (2011) evaluaron a 40 niños diagnosticados de retraso específico del lenguaje, sin evidencias de retraso cognitivo en otras áreas ni de problemas de audición, y a 20 niños normales como grupo control. Los resultados revelaron una diferencia altamente significativa en la amplitud y latencia del P300 auditivo entre el grupo con alteración específica del lenguaje y el grupo control. Encontraron también una fuerte correlación entre la latencia del P300 y la conclusión gramatical, la memoria secuencial auditiva y la combinación de sonidos, y una correlación significativa entre la amplitud del potencial y la asociación auditiva y la expresión verbal. La importancia de este estudio radica en que aporta evidencias de que los niños con retraso en el lenguaje, a pesar de mostrar audición normal, muestran defectos en el procesamiento cognitivo de la información auditiva.

Otro estudio que también se ha centrado en niños sin evidencias de patología específica es el realizado por el grupo de Tascilar (Tascilar et al., 2011). Estos investigadores midieron el componente P300 auditivo en niños con obesidad, y en niños sanos con parámetro de edad y sexo estadísticamente similares. A su vez, el grupo de niños obesos fue subdividido en dos grupos, según la existencia o no de resistencia a la insulina. Se observó una diferencia significativa entre los grupos con respecto a la latencia y amplitud del P300 en el electrodo central Cz. La latencia media del componente P300 era mayor y la amplitud menor significativamente en el grupo de obesos comparado con los controles sanos. Cuando el grupo de obesos se dividió en los dos diferentes subgrupos, el componente P300 mostró mayor latencia y menor amplitud en los pacientes con resistencia a la insulina frente a los obesos sin resistencia a la insulina. Este estudio muestra la existencia de una alteración de la función neuronal relacionada con la información sensorial y cognitiva en niños con obesidad, y más en los que presentan resistencia a la insulina. Sin embargo, el

mecanismo por el que estos niños tienen este deterioro cognitivo no está determinado por el momento.

Por otra parte, se sabe que en adultos con deficiencia de GH y con acromegalia existe alteración de las funciones cognitivas, y esto está demostrado utilizando diferentes tests neuropsicológicos (Crespo et al., 2015; Pereira et al., 2012; van Dam et al., 2000). El potencial evocado P300 es una técnica neurofisiológica bien conocida y contrastada, con probada eficacia para determinar el estado cognitivo. Sin embargo, solo se ha realizado hasta la fecha un estudio de P300 en pacientes con acromegalia (Tanriverdi et al. 2009). Tanriverdi realizó una comparación de los potenciales evocados P300 entre individuos con deficiencia de GH e individuos con acromegalia. El estudio comprende un grupo de 19 pacientes con severa deficiencia de GH (con unos niveles séricos de IGF-I de  $48 \pm 38$  ng/ml), otro grupo de 18 pacientes con acromegalia (con niveles séricos de IGF-I de  $742 \pm$  ng/ml), y un tercer grupo de 16 individuos controles sanos. Obtuvieron los potenciales P300 en Fz, Cz, Pz y Oz en los tres grupos. La latencia media del componente P300 en el grupo con deficiencia de GH estaba significativamente alargada comparada con el grupo de sujetos normales y con el grupo de acromegálicos en todos los electrodos estudiados. La amplitud media del componente P300 de los pacientes con acromegalia fue significativamente menor que la de los grupos control y con déficit de GH en todos los electrodos. Por tanto, este estudio muestra una latencia alargada de P300 en pacientes con déficit de GH y una amplitud disminuida de P300 en los pacientes con acromegalia. Proporciona una evidencia neurofisiológica de la alteración cognitiva tanto en el exceso como en el defecto de GH, y diferentes parámetros del componente P300 alterados en cada caso.

Sin embargo, los grupos estudiados en este trabajo presentan características muy diferentes entre sí, con diferentes etiologías y antecedentes médicos y/o quirúrgicos, por lo que las alteraciones en la P300 podrían deberse tanto a alteraciones en las cifras de GH, como a muchas otras circunstancias que coexisten en los pacientes, como tumores, traumatismos previos, diferentes tratamientos farmacológicos, malformaciones, etc.

En esta tesis doctoral determinaremos los valores de P300 en una población homogénea de pacientes acromegálicos, con un tumor hipofisario secretor de GH y en tratamiento farmacológico con antagonistas de los receptores de GH, y los compararemos con un grupo control compuesto por individuos con características demográficas, de edad y sexo similares, y con un tumor hipofisario no secretor. De esta forma trataremos de conocer el efecto del exceso de GH e IGF-I en la alteración cognitiva, independientemente del tumor cerebral que presentan ambos grupos de pacientes y que también puede condicionar una alteración cognitiva.

Además, realizaremos también la determinación del qEEG, como complemento al abordaje neurofisiológico de la función cognitiva.

## **2.2. Acromegalia.**

La acromegalia es una enfermedad rara e insidiosa provocada por la producción excesiva e incontrolada de GH.

Generalmente está causada por un tumor hipofisario secretor de GH. Otras posibles causas son tumores hipotalámicos secretores de hormona liberadora de HG (GHRH), tumores no endocrinos secretores de GHRH ectópica y tumores no endocrinos secretores de GH (Giustina et al., 2010).

Los síntomas se desarrollan de forma insidiosa, pudiendo no ser evidentes durante años, por lo que el diagnóstico de la enfermedad se establece por término medio unos 12 años después del inicio de las manifestaciones. La edad media de diagnóstico es 40-45 años.

El exceso de GH produce multitud de signos y síntomas y provoca un incremento de las tasas de mortalidad y morbilidad. Además puede haber síntomas debidos al efecto masa del tumor hipofisario.

Se estima una incidencia anual de 3-4 casos por millón de habitantes.

### **2.2.A. Fisiopatología.**

La GH es secretada en la hipófisis anterior por las células somatotropas y es controlada por dos factores hipotalámicos:

1. La GHRH, que es sintetizada en el hipotálamo y es transportada por el sistema porta-hipofisario a las células somatotropas de la hipófisis anterior, donde estimula la secreción de GH.
2. Numerosos tejidos, incluyendo el páncreas endocrino, producen somatostatina en respuesta a la GH, que inhibe la secreción de GHRH mediante un feedback negativo.

La GH secretada estimula la producción del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I), también conocido como somatomedina C (SM-C). El IGF-I es liberado en múltiples tejidos, pero el hígado es el máximo responsable del IGF-I circulante. El IGF-I es el mediador principal de los efectos tróficos de la GH.

Los efectos patológicos del exceso de GH incluyen crecimiento de partes acras (por ejemplo macrognatia, crecimiento de la estructura ósea facial, crecimiento de manos y pies, sobrecrecimiento de órganos viscerales incluyendo macroglosia e hipertrofia de la musculatura cardíaca, del tiroides, hígado, riñones, cerebro, etc.), antagonismo insulínico, retención de nitrógeno e incremento del riesgo de poliposis intestinal (Melmed, 2009, 2011)

Más del 95% de los casos de acromegalia son causados por un adenoma hipofisario que secreta GH en exceso. Otras causas son tumores malignos que producen GH y GHRH de forma ectópica (Asa, 1999; Melmed et al., 1995).

Los adenomas hipofisarios están clasificados por la organización mundial de la salud según criterios clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos (Asa, 2008; DeLellis et al., 2004). Los tumores hipofisarios se clasifican además en función de su capacidad secretora de hormonas en funcionantes (prolactinoma, somatotropinoma, corticotropinoma, TDSH-oma) y no funcionantes. En el caso del somatotropinoma el tumor hipofisario está constituido por células somatotropas secretoras de GH (o GH-oma) que dan lugar a una entidad clínica denominada Acromegalia si el tumor se desarrolla durante la edad adulta (Beck-Peccoz et al., 2009; Chaiadarun et al., 2002; Cohen et al., 2002; Colao et al., 2008, 2009; Kannan et al., 2012; Melmed, 2009).

Los somatotropinomas puros constituyen el 60% del total, y contienen gránulos citoplasmáticos densa o escasamente teñidos para GH. Los adenomas mixtos productores de GH y prolactina representan el 25% y son tumores bimorfos compuestos por células lactótropas y somatótropas. Hay tumores que están constituidos por un solo tipo celular que expresan tanto GH como PRL. Son adenomas raros denominados adenomas mamosomatótropos. Por último, hay adenomas

plurihormonales que expresan GH junto con diversas combinaciones hormonales de PRL, TSH o ACTH (Asa, 2011).

Hay otro tipo de tumores que no expresan síntomas relacionados con la hipersecreción hormonal que se denominan no funcionantes. Los adenomas hipofisarios no funcionantes se denominan así por la ausencia de signos clínicos asociados a la secreción hormonal (los síntomas son debidos al efecto masa tumoral), aunque, la mayoría de estos tumores sintetizan gonadotrofinas o sus subunidades (Kwekkeboom et al. 1989). Desde el punto de vista inmunohistoquímico los adenomas hipofisarios no funcionantes se clasifican como adenomas gonadotropos, adenomas silentes que sintetizan pero no secretan otras hormonas hipofisarias (la mayoría sintetizan hormona adrenocorticotropa –ACTH-) y adenomas de células nulas que ni producen ni secretan ningún tipo de hormona (Saeger et al., 2007; Yamada et al., 2007). Esta clasificación histológica puede tener implicaciones clínicas en el pronóstico y manejo de estos tumores, pues los adenomas silentes corticotropos y los adenomas silentes de células nulas muestran un comportamiento clínico más agresivo y mayor invasión (Yamada et al., 2007).

La mayoría de los adenomas hipofisarios parecen tener un origen monoclonal (Alexander et al., 1990; Herman et al., 1990). Apenas se han encontrado mutaciones somáticas asociadas a la formación de adenomas hipofisarios esporádicos. Uno de los pocos casos son las mutaciones en el gen GNAS, que codifica la “stimulatory guanine nucleotide-binding protein” (Galphas), y que se asocia a una significativa proporción (30-40%) de somatotropinomas. Sin embargo, no está claro que esta mutación tenga un papel oncogénico principal en estos tumores o que afecte al crecimiento tumoral o a la tasa de recidivas. Los tumores con esta mutación tienden a ser de menor tamaño pero muestran mayor hipersecreción de GH y son más sensibles a los fármacos dopaminérgicos o análogos de somatostatina (Lania et al., 2003). Se han descrito un gran número de alteraciones moleculares en los somatotropinomas pero su relevancia biológica no está clara (Melmed, 2009).

En el caso de los adenomas no funcionantes, aproximadamente el 10% también presentan mutaciones en el gen GNAS, aunque la relevancia funcional y clínica es

desconocida. Un estudio de proteómica y transcriptómica comparando adenomas hipofisarios no funcionantes con hipófisis normales ha revelado la expresión diferencial de un número significativo de genes y la activación de varias rutas de señalización como Wnt y Notch en los adenomas no funcionantes (Moreno et al., 2005). Estos resultados podrían ayudar a realizar una clasificación molecular de estos tumores así como identificar nuevas dianas terapéuticas. Actualmente tiene un gran interés por su implicación terapéutica, la tipificación molecular de las rutas de señalización extra e intracelulares de la regulación secretora, de la proliferación y de la apoptosis celular. Particularmente en el caso de la Acromegalia se está empleando el fenotipado de los receptores de membrana de Somatostatina (SMR1-5) y de Dopamina (DR2-4) en los tumores por su utilidad en la indicación del tratamiento médico con Análogos de la Somatostatina y/o agonistas de Dopamina (Chinezo et al., 2014; Ferone et al., 2009; Hofland et al., 2010; Taboada et al., 2008; Theodoropoulou et al., 2013).

### **2.2.B. Morbimortalidad.**

Se estima que la tasa de mortalidad en pacientes con acromegalia es el doble que el de la población normal. Las secuelas principales de la acromegalia incluyen enfermedades cardiorrespiratorias, enfermedades cerebrovasculares, diabetes y neoplasia, particularmente cáncer de colon (Bates et al., 1993; Berg et al., 2010; Rajasoorya et al., 1994).

Un estudio de Berg et al. (2010) demostró una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con acromegalia comparados con controles pareados según edad y sexo, que mejoraban tras la normalización de los niveles de IGF-I.

Bates et al. (1993), observaron que los pacientes con concentraciones séricas de GH superiores a 10 ng/mL tenían una tasa de mortalidad que duplicaba la de la población general, mientras que si la concentración de GH era inferior a 5ng/mL, la mortalidad se aproximaba a la general.

Ambos estudios ponen de manifiesto la necesidad de reducir los niveles de GH e IGF-I.

El incremento en la mortalidad se atribuye al exceso de GH e IGF-I. Puesto que el IGF-I es un factor de crecimiento general, la hipertrofia se produce en todos los sistemas orgánicos, incluyendo entre otros el corazón, músculos, tejidos blandos e hígado. Se produce un crecimiento del tejido sinovial y artropatías, siendo frecuente la aparición de síntomas articulares, lumbalgias y cifosis. Otros síntomas debidos al crecimiento de tejidos blandos son el engrosamiento cutáneo, hiperhidrosis, síndrome del túnel carpiano y otros atrapamientos de nervios. La macroglosia puede provocar un síndrome de apnea de sueño (De Menis et al., 2011).

La hipertrofia cardíaca puede ocasionar hipertensión, hipertrófia de ventrículo izquierdo y frecuentemente miocardiopatía acromegálica con insuficiencia cardíaca y arritmias.

También parece existir una relación entre el exceso de GH e IGF-I y poliposis de colon. En los estudios los pólipos son generalmente múltiples y proximales a la flexura esplénica, pudiendo pasar desapercibidos en una sigmoidoscopia (Ezzat, 1997; Katnelson et al., 2011; Rajasoorya et al., 1994).

### **2.2.C. Epidemiología.**

La acromegalia tiene una incidencia de 3-4 casos por millón de habitantes por año, y una prevalencia de 69 casos por millón de habitantes (Anat y Shlomo, 2008).

No hay una clara relación entre la raza y la acromegalia (Ezzat, 1997).

La acromegalia tiene una frecuencia similar en hombres y mujeres (Ezzat, 1997).

La edad media en el momento de diagnóstico es de 40 años en hombres y 45 en mujeres (Anat y Shlomo, 2008; Ezzat, 1997).

La causa más común es por un adenoma hipofisario somatotropo (95% de los casos), casi todos macroadenomas (60-70%) (Anat y Shlomo, 2008).

#### **2.2.D. Manifestaciones clínicas.**

La acromegalia tiene un curso insidioso. Los síntomas pueden preceder en años al diagnóstico y se relacionan, bien con el efecto masa del tumor o con el exceso hormonal.

a. Síntomas debidos al efecto masa del tumor: Los síntomas van a variar dependiendo del tamaño del tumor intracraneal.

1. Los síntomas más comunes son cefaleas y defectos del campo visual, que dependen de la parte de la vía óptica comprimida, siendo lo más frecuente una hemianopsia bitemporal por compresión del quiasma óptico.

2. La lesión del tallo hipofisario puede causar hiperprolactinemia, al perderse la inhibición de la secreción de prolactina (PRL) producida por el hipotálamo. La lesión de tejidos hipofisarios puede causar deficiencias de glucocorticoides, esteroides sexuales y hormonas tiroideas.

3. La disminución de la secreción hormonal por la hipófisis anterior de corticotropinas (la hormona adrenocorticotropa –ACTH-), de gonadotropinas (hormona luteinizante –LH- y la hormona estimulante del folículo –FSH-) y de tirotropinas (hormona estimulante de tiroides –TSH-) provoca síntomas relacionados con el déficit de las hormonas finales secretadas en los órganos periféricos.

b. Síntomas debidos al exceso de GH/IGF-I

1. Crecimiento de tejidos blandos y de extremidades.
2. Crecimiento de manos y pies.

3. Hiperhidrosis.
4. Rasgos faciales toscos.
5. Prognatismo
6. Macroglosia.
7. Artritis
8. Incidencia incrementada de apneas obstructivas de sueño.
9. Incidencia incrementada de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad cardiovascular.
10. Posibles hiperfostatemia, hipercalciuria e hipertrigliceridemia
11. Incidencia incrementada de insuficiencia cardiaca congestiva, que puede ser debida a la hipertensión o bien a una cardiomiopatía intrínseca atribuible al exceso de GH/IGF-I
12. Incidencia incrementada de poliposis intestinal y de adenocarcinoma de colon.

### **2.2.E. Exploración física.**

La facies típica del paciente con acromegalia incluye:

- a. Frente prominente
- b. Nariz ancha
- c. Macroglosia
- d. Prognatismo

Las mujeres pueden tener hirsutismo leve a moderado.

La glándula tiroidea puede aumentar de tamaño y típicamente se manifiesta como un bocio multinodular.

Son signos de la acromegalia el crecimiento de las extremidades y engrosamiento de los dedos.

La piel es grasa y con estrías.

### **2.2.F. Etiología.**

La acromegalia puede ser independiente de GHRH o bien dependiente de GHRH. Ambas formas producen el mismo síndrome clínico.

- a. La mayoría de los casos son GHRH independientes. La concentración elevada de GH suprime la producción de GHRH por el hipotálamo.

Más del 95% de los casos independientes de GHRH se deben a tumores hipofisarios secretores de GH. El 80% de los tumores son macroadenomas (mayor de 1cm), y el 20% restante son microadenomas (menor de 1 cm).

En raras ocasiones la acromegalia independiente de GHRH es provocada por un tumor hipofisario ectópico o por la producción ectópica de GH por otros tumores (por ejemplo cáncer de páncreas o pulmón)

- b. En los casos dependientes de GHRH, la GHRH estimula a las células somatotróficas de la hipófisis anterior, lo que conlleva una secreción excesiva de GH.

Esto puede ser causado por la producción eutópica de GHRH por un tumor hipotalámico o por la producción ectópica por tumores de páncreas, riñón o pulmón entre otras posibilidades.

## 2.2.G. Diagnóstico.

### a. Estudios de laboratorio:

1. La GH es secretada de forma episódica, tiene una vida media corta y las cifras de GH en pacientes con acromegalia se solapan con las de la población normal, por lo que la determinación en suero de la concentración de GH generalmente no es diagnóstica.

Puesto que la secreción de GH se inhibe por la glucosa, para el diagnóstico, se mide la falta de supresión de GH por la glucosa. Se determinan dos niveles basales de GH previas a la ingestión oral de 75g de glucosa, y se realizan determinaciones de GH a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la dosis de glucosa.

Se acepta como criterio para el diagnóstico de acromegalia un valor de GH tras sobrecarga oral con glucosa (75g)  $>1\mu\text{g/L}$ . Últimamente se recomienda para mejorar la sensibilidad diagnóstica del test un valor de GH nadir de  $\geq 0,4\ \mu\text{g/L}$  tras sobrecarga. (d'Herbomez et al., 2014; Freda, 2003; Guistina et al., 2010, 2014).

Se observa un incremento paradójico en la concentración de GH en el 15-20% de los pacientes acromegálicos tras la ingesta de glucosa.

2. Como la IGF-I tiene una vida media larga, su medición es útil como screening de acromegalia y como medida de la eficacia del tratamiento. La concentración de IGF-I varía con la edad, por lo que los valores de referencia deben adecuarse a esta condición. La desnutrición, la obesidad y la diabetes mellitus disminuyen la concentración de IGF-I, mientras que el embarazo incrementa la concentración de IGF-I.

3. La medida de la proteína transportadora 3 de IGF-I (IGF-BP3). La IGF-BP3 está aumentada en acromegalia y también puede utilizarse en el diagnóstico de la acromegalia. Su medida se utiliza en el control del tratamiento.
4. También puede obtenerse la concentración de GHRH. Niveles inferiores a 300 pg/mL generalmente indican un origen ectópico de GHRH. En la patología hipofisaria (GHRH independiente), la concentración de GHRH están dentro de los límites de referencia o inferiores.
5. Puesto que más del 20% de los adenomas hipofisarios secretores de GH co-secretan prolactina (PRL), el nivel de prolactina puede estar igualmente elevado.
6. Los adenomas hipofisarios pueden asociarse con deficiencias de otras hormonas hipofisarias.

b. Estudios de imagen:

Debido a la relativamente alta frecuencia de adenomas hipofisarios no funcionantes hallados incidentalmente, es aconsejable realizar los estudios de imagen tras establecer el diagnóstico bioquímico de acromegalia.

Puesto que el adenoma hipofisario secretor de GH es la causa más frecuente, lo recomendable es realizar estudios de imagen de la silla turca en primer lugar. La resonancia magnética nuclear (RNM) es más sensible que la Tomografía axial computerizada (TAC). Además la RNM aporta información detallada de las estructuras adyacentes como el quiasma óptico y los senos cavernosos (Gagel y McCutcheon, 1999).

Si la RNM de la silla turca es negativa, es necesario realizar estudios destinados a diagnosticar tumores secretores de GH o GHRH de forma ectópica. La TAC de pelvis/abdomen evalúa tumores de páncreas, glándula suprarrenal y tumores ováricos secretores de GH/GHRH. La TAC de tórax evalúa la presencia de un carcinoma broncogénico secretor de GH/GHRH.

Los tumores neuroendocrinos expresan receptores para la somatostatina que pueden explorarse mediante una gammagrafía con octreotide, un procedimiento que ha adquirido gran relevancia en los últimos años, por su alta sensibilidad y especificidad (Jhonso et al., 2000; Krenning et al., 1993).

## **2.2.H. Tratamiento.**

### **a. Tratamiento médico:**

El objetivo del tratamiento es minimizar los síntomas provocados por los efectos locales del tumor, la producción excesiva de GH/GHRH o de ambos.

Puesto que niveles elevados de GH/IGF se asocian a mayores tasas de mortalidad, es necesario tratar de normalizar dicha concentración. Los criterios que definen la curación incluyen la normalización de la concentración sérica de IGF-I en función de edad y sexo, la mejoría de los síntomas y la existencia de una concentración sérica de GH  $<1\mu\text{g/L}$ , o de  $<0,4\ \mu\text{g/L}$  tras sobrecarga oral de glucosa (Giustina et al., 2010, 2014). Como control de la enfermedad se entiende, la mejoría de los síntomas y la normalización de IGF-I según edad y sexo. En pacientes en tratamiento con pegvisomant, el único marcador fiable de control de la enfermedad es la normalización de la IGF-I (Giustina et al., 2014; Trainer et al., 2000).

No hay ninguna modalidad de tratamiento que logre los niveles arriba indicados de forma consistente (Rajasoorya et al., 1994). Generalmente es preciso un abordaje multimodal, que incluye cirugía como primera línea de tratamiento, seguido de tratamiento médico para la enfermedad residual. La radioterapia generalmente se reserva para casos puntuales de persistencia o recidiva de la enfermedad (Melmed et al., 1998; Newman, 1999; Paisley y Trainer, 2003).

Los pilares del tratamiento médico son los análogos de la somatostatina, los agonistas de dopamina y los antagonistas de los receptores de GH.

## 1. ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA:

La somatostatina es un inhibidor natural de la secreción de GH. Como tiene una vida media corta, se han desarrollado análogos más duraderos.

Se utilizan para reducir los niveles sanguíneos de GH y de IGF-I en pacientes que tienen una respuesta insuficiente a la cirugía.

- Octreotide: Es el análogo de la somatostatina más estudiado. Se une de forma primaria a los receptores de la somatostatina de subtipos 2 y 5 e inhibe la secreción de GH, por lo que tiene otros muchos efectos endocrinos y no endocrinos, incluyendo la inhibición de glucagón, VIP y péptidos GI. Se precisa monitorizar la concentración de GH/IGF-I periódicamente para evaluar la respuesta.

El tratamiento con octreotide reduce la concentración de GH a menos de 5ng/mL en el 65% de los pacientes y a menos de 2ng/ml en el 40% de los pacientes. Normaliza la concentración de IGF-I en el 60% de los pacientes. El tamaño tumoral se reduce en 20-50% de los pacientes (Newman et al., 1998).

- Lanreotide: Está indicado para el tratamiento a largo plazo de la acromegalia en pacientes con respuesta inadecuada a otras terapias. Es un análogo octapéptido de la somatostatina natural. Inhibe gran variedad de funciones endocrinas, neuroendocrinas, exocrinas y paracrinas. Tiene una alta afinidad por los receptores humanos de la somatostatina 2, 3 y 5. Inhibe la secreción basal de motilina, péptido inhibitorio gástrico y polipéptido pancreático. Inhibe significativamente el incremento del flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior y del flujo venoso portal inducidos por la comida. También reduce significativamente la prostaglandina E1- que se encarga de estimular la secreción yeyunal de agua, sodio, potasio y cloro. Reduce los niveles de prolactina en pacientes acromegálicos que son tratados a largo plazo.

- Pasireotide: Es un análogo de la somatostatina que se une a cuatro de los cinco subtipos de receptores de la somatostatina: 1, 2, 3 y 5. Los resultados de un amplio estudio en fase III en pacientes con acromegalia muestran que la terapia con

pasireotide es significativamente más eficaz que octreotide en inducir el control bioquímico de la enfermedad (Colao et al., 2012).

## 2. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS:

Generalmente se asocian a los análogos de la somatostatina si no se consigue una completa remisión. Si se emplea como agente único tiene resultados moderados.

- Bromocriptina: Actúa en los receptores centrales de la dopamina. Es más efectivo en tumores cosecretores de prolactina. Las dosis empleadas en acromegalia son generalmente muy superiores a las necesarias en hiperprolactinemia.

Tiene eficacia limitada en el tratamiento de la acromegalia. Consigue reducir la GH circulante a menos de 5ng/mL en menos del 20% de los pacientes, y consigue normalizar la cifra de IGF-I en menos del 10% de los casos. La reducción del tamaño tumoral se observa en menos del 20% de pacientes.

- Cabergolina: Tiene resultados algo mejores con una tasa de respondedores del 46% (Sandret et al., 2011).

Un meta-análisis concluyó que la cabergolina usada como tratamiento único en pacientes con acromegalia normaliza los niveles de IGF-I en un tercio de los pacientes. En casos donde un análogo de la somatostatina falla en el control de la acromegalia, la asociación con cabergolina normalizó los niveles de IGF-I en aproximadamente el 50% de los casos.

## 3. ANTAGONISTAS DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO:

Bloquean los receptores de la GH, ocasionando una reducción de IGF-1, IGFBP-3 y la subunidad ácido-lábil (acid-labile subunit.)

- Pegvisomant: Se une selectivamente a los receptores de la GH en la superficie celular, bloqueando la unión de la GH endógena. Esta acción interfiere con la transducción de

la señal de la GH, por lo que normaliza los niveles de IGF-I en 90-100% de los pacientes.

Como cabe esperar de su mecanismo de acción, los niveles de GH se incrementan durante el tratamiento y no tiene efecto reductor del tamaño del tumor. Una minoría de los pacientes puede experimentar un incremento en el tamaño del tumor, pero no está claro si es por la historia natural de la enfermedad o por un efecto del tratamiento. Se recomiendan estudios periódicos de imagen en pacientes con esta medicación (Feenstra et al., 2005; Trainer et al., 2000).

#### b. Radioterapia:

La radioterapia puede reducir o normalizar los niveles de GH/IGF-I. En alrededor del 60% de los pacientes se consiguen concentraciones de GH menores a 5 ng/mL 10 años después de la radioterapia.

Un porcentaje similar de pacientes desarrolla panhipopituitarismo como resultado al tratamiento. Además, algunos estudios sugieren que la radiación se asocia al desarrollo de segundos tumores y a secuelas visuales por lesión del nervio y/o quiasma óptico, así como de posibles lesiones vasculares y cognitivas.

Debido a los resultados decepcionantes y a los efectos adversos, la radioterapia se utiliza como adyuvante en tumores invasivos y cuando la cirugía está contraindicada.

#### c. Tratamiento quirúrgico:

A pesar de que la cirugía puede no curar a un significativo número de pacientes, se emplea como tratamiento de primera línea (Freda et al., 1998 y McCutcheon, 1994).

La hipofisectomía transesfenoidal tiene una doble ventaja: mejora rápidamente los síntomas debidos al efecto masa tumoral y reduce significativamente o normaliza los niveles de GH/GHRH.

La remisión depende del tamaño inicial del tumor, del nivel de GH y de la habilidad del neurocirujano. Es esperable una tasa de remisión del 80-85% en los microadenomas y del 50-65% en macroadenomas.

La concentración postoperatoria de GH puede predecir la tasa de remisión. Según los resultados obtenidos en un estudio, una concentración postoperatoria de GH menor a 3ng/dL se asocia con una tasa de remisión del 90%, que se reduce al 5% en pacientes con concentración postquirúrgica de GH mayor de 5ng/dL.

### **2.2. I. El deterioro cognitivo en la acromegalia.**

El efecto que tiene la exposición prolongada a niveles elevados de GH e IGF-I en la mortalidad y morbilidad son bien conocidos, pero además, estudios recientes demuestran que también tiene efectos sobre el sistema nervioso central humano. (Colao et al., 2004; Melmed, 2006).

Existen publicaciones que describen la presencia de GH e IGF-I en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la existencia de receptores de GH e IGF-I en múltiples estructuras cerebrales, pero especialmente concentradas en el plexo coroideo, hipófisis, hipocampo, putamen e hipotálamo (Chung et al., 2002; Lai et al., 1991; O'Kusky et al., 2000).

En el plexo coroideo, los receptores de GH juegan presumiblemente un papel de transportadores de GH a través de la barrera hematoencefálica. El elevado número de receptores en el hipocampo (aproximadamente de 2 a 4 veces mayor que en la mayoría de áreas del cerebro), sugiere que la GH juega un papel relativamente importante en las funciones hipocampales. De todas formas, la localización de los receptores para la GH en el hipocampo no ha sido bien establecida.

De forma similar a los receptores para la GH, los receptores para IGF-I se concentran relativamente en el hipotálamo y áreas parahipocampales, pero también están presentes en amígdala, cerebelo y corteza en humanos.

La alteración en el funcionamiento del sistema GH/IGF-I, por tanto, puede tener relación con alteraciones cognitivas, especialmente la memoria y las funciones ejecutivas.

Existen estudios recientes que emplean extensas baterías de pruebas neuropsicológicas que han demostrado que la acromegalia se asocia con déficits cognitivos, especialmente déficits de atención y memoria, y con mayor frecuencia de síntomas ansiosos y depresivos (Blummelman et al., 2012; Crespo et al., 2015; Hatipoglu et al., 2015; Sievers et al., 2012; Pereira et al., 2012; Yedinak y Fleseriu, 2014).

La acromegalia también se ha asociado a un deterioro de la calidad de vida. (Szczesniak et al., 2015, Yedinak y Fleseriu, 2014).

Sin embargo, no hay muchos estudios que evalúen neurofisiológicamente el estado cognitivo de los pacientes con acromegalia:

Nuestro grupo ha llevado a cabo estudios que han logrado determinar que pacientes con acromegalia naïve tienen alteraciones en sus funciones cognitivas, especialmente en la memoria, y que estas alteraciones tenían un correlato neurofisiológico (Leon-Carrion et al., 2010).

Para ello se realizó un completo estudio neuropsicológico y neurofisiológico a 16 pacientes con acromegalia activa sin tratamiento (naïve) y a 16 controles sanos. Se realizaron estudios comparativos de las principales funciones neurocognitivas: funciones ejecutivas, memoria verbal y visual, atención, habilidades visuoespaciales y fluencia verbal. También se realizó qEEG y tomografía electromagnética cerebral de baja resolución (LORETA). Los resultados se correlacionaron con las concentraciones hormonales de GH y IGF-I.

Los datos obtenidos mostraron que la memoria a corto y largo plazo era la función cognitiva más alterada. De hecho el grado de función mnémica se correlacionaba de forma inversa con la concentración de GH/IGF-I. No se encontró

relación entre depresión y función mnémica, y solo se estableció una asociación leve con la calidad de vida.

Con respecto a las alteraciones neurofisiológicas, los pacientes con acromegalia mostraron menor poder espectral en las frecuencias altas en el electroencefalograma, y un descenso de la actividad en las cortezas prefrontal y mediotemporal, que se asoció a la alteración cognitiva.

Estos resultados aportan evidencia del deterioro cognitivo y neurofisiológico, caracterizado por alteración de la memoria de moderada a severa y descenso de la actividad neuronal en áreas cerebrales específicas, en los pacientes con acromegalia.

¿Cuál es la causa de estas alteraciones neurocognitivas y neurofisiológicas? Los estudios realizados por nuestro grupo sugieren que los niveles elevados de GH e IGF-I están relacionados con la severidad de estos déficits.

Son necesarios más estudios para determinar si estas alteraciones se deben a la acción de la GH, de la IGF-I o de ambas hormonas, y al tiempo de exposición, y si las funciones mejoran tras la normalización de las concentraciones de GH/IGF-I después del tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Para responder a parte de la segunda cuestión, nuestro grupo ha desarrollado además otro trabajo cuyo objetivo era determinar si las alteraciones cognitivas de la acromegalia persisten una vez que el tratamiento quirúrgico ha normalizado las cifras de GH/IGF-I (Martín-Rodríguez et al., 2013).

Se realizó una comparación de las funciones cognitivas entre pacientes con acromegalia naive y pacientes con adenoma secretor de GH que habían sido sometidos a cirugía transesfenoidal satisfactoriamente, quedando curados. Se realizó una batería de seis tests neuropsicológicos centrados en la atención, memoria y funciones ejecutivas. Además se obtuvo información del estado neurofisiológico de los pacientes con la realización de un qEEG y LORETA. Se compararon los resultados neurocognitivos con pacientes sanos controles.

Los resultados mostraron que ambos grupos de pacientes tenían peores puntuaciones que los controles sanos en test de memoria. Los pacientes con acromegalia curada no obtuvieron mejores resultados que los pacientes sin tratar. Las alteraciones de memoria se relacionaron con descenso en la actividad beta en la corteza temporal medial izquierda en ambos grupos de pacientes en los estudios LORETA. Las alteraciones cognitivas se relacionaban con un tiempo más prolongado de niveles de GH elevados antes del tratamiento. Una mayor duración del periodo de remisión bioquímica tras la cirugía se relacionaba con un mejor estado neurocognitivo. Los datos del estudio sugirieron que la exposición crónica a niveles elevados de GH/IGF-I puede tener efectos prolongados en las funciones cerebrales.

Además, existe otro trabajo en el que se ha estudiado el componente P3 de los potenciales evocados en pacientes con acromegalia y en pacientes con déficits de GH (Tanriverdi et al., 2009). Estos autores han demostrado que los valores del P3 están alterados en ambas poblaciones de pacientes frente a individuos normales, de manera que los pacientes con déficits de GH muestran latencias alargadas con amplitudes normales y los pacientes con acromegalia muestran amplitudes disminuidas y latencias conservadas, por lo que concluyen que tanto el déficit como el exceso de GH se asocia a disfunción cognitiva, aunque la alteración sucede en mecanismos cognitivos diferentes en cada grupo.

Basándonos en los estudios comentados, existe evidencia de que la acromegalia se asocia a alteraciones cognitivas, y que éstas tienen un correlato neurofisiológico. Esta alteración cognitiva parece ligada a la presencia de cifras elevadas en sangre de GH/IGF-I, sin embargo no se ha podido demostrar que esta alteración bioquímica sea efectivamente la responsable, o si por el contrario la disfunción cognitiva se debe otros factores coexistentes.

Como ya se ha comentado en apartados anteriores de este capítulo, la acromegalia está causada en la mayoría de los casos por un adenoma en la hipófisis secretor de GH. Los adenomas de hipófisis representan aproximadamente el 15% de los tumores cerebrales, y de ellos aproximadamente la sexta parte secreta GH. Estos tumores han sido asociados con múltiples posibles comorbilidades, incluyendo

trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos, independientemente de que secreten o no GH (Pereira et al., 2012; Yedinak and Fleseriu, 2014).

En esta tesis doctoral vamos a tratar de establecer la relación que existe entre el exceso de GH y el déficit cognitivo en pacientes con acromegalia, independientemente de otros factores. Para ello vamos a evaluar mediante pruebas neurofisiológicas y pruebas neuropsicológicas a un grupo de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant (que logra disminuir las cifras de IGF-I pero no modifica las cifras de GH) y a otro grupo compuesto por individuos con adenomas hipofisarios no funcionantes, de características demográficas de edad y sexo similares.

Será además la primera vez que se lleve a cabo un estudio neurofisiológico de la función cognitiva en pacientes con acromegalia en tratamiento farmacológico y en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes.

### **3. Hipótesis y objetivos.**

# 3. Hipótesis y objetivos.

## 3.1. Hipótesis.

En trabajos realizados anteriormente se ha concluido que la exposición prolongada a concentraciones séricas elevadas de GH e IGF-I puede provocar alteraciones en las funciones cognitivas y que esto tiene un correlato neurofisiológico (Leon-Carrion et al., 2010). También se ha observado que dichas alteraciones cognitivas y neurofisiológicas pueden tener un efecto duradero tras la normalización de los niveles plasmáticos de GH e IGF-I como consecuencia del tratamiento quirúrgico (Martín-Rodríguez et al., 2013).

Sin embargo, en estos trabajos no se ha podido determinar si las alteraciones cognitivas y neurofisiológicas de los pacientes acromegálicos son debidas a la concentración elevada de GH, a la de IGF-I o a la acción conjunta de ambas.

Además, no se han tenido en cuenta otros posibles factores, diferentes a los hormonales, que también podrían ocasionar el déficit cognitivo en los individuos con acromegalia, como la presencia de tumores cerebrales y los antecedentes de cirugía cerebral y/o radioterapia (Pereira et al., 2012; Yedinak and Fleseriu, 2014).

Por otro lado, no existen hasta la fecha estudios neurofisiológicos de la función cognitiva en pacientes con acromegalia controlada mediante fármacos.

Basándonos en nuestros resultados anteriores, la hipótesis de este trabajo pretende demostrar que los déficits neurocognitivos de los pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant son asimilables a la exposición a niveles elevados de GH. Por tanto esperamos encontrar alteraciones en pruebas neuropsicológicas y

neurofisiológicas en una población de pacientes con acromegalia controlada en tratamiento con pegvisomant con cifras de IGF-I normalizadas y de GH elevadas pero no en un grupo de pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes con cifras normales de GH/IGF-I.

## **3.2. Objetivos.**

En este trabajo nos proponemos determinar los efectos que tiene la exposición prolongada a cifras elevadas de GH en el estado neurofisiológico y neuropsicológico en pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente con pegvisomant. Compararemos los resultados con los obtenidos en individuos con tumores cerebrales hipofisarios no secretores de GH, cuyas cifras de GH e IGF-I han estado siempre en el rango normal.

Además, este trabajo servirá también para establecer el estado neurofisiológico y cognitivo de los pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente, que hasta la fecha no se ha realizado.

### **3.2.A. Objetivo general.**

Conocer si las concentraciones elevadas de GH en pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant se asocian con cambios neurofisiológicos y cognitivos evidenciados por pruebas neuropsicológicas (Inventario de Depresión de Beck-II, Trial Making Test parte A, EuroQol-5D y AcroQol), así como por técnicas derivadas de la electroencefalografía (Potenciales Evocados y Análisis espectral).

### **3.2.B. Objetivos concretos.**

1. Estudiar la función cognitiva en pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant mediante el análisis de la latencia y la amplitud del componente P300 en una tarea tipo *oddball* auditiva.
2. Estudiar la función cognitiva en pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant mediante el análisis de la potencia espectral de las distintas bandas de frecuencia del EEG en ojos cerrados.

3. Estudiar la función cognitiva en pacientes con tumores hipofisarios no secretores de GH mediante el análisis de la latencia y la amplitud del componente P300 en una tarea tipo *oddball* auditiva.
4. Estudiar la función cognitiva en pacientes con tumores hipofisarios no secretores de GH mediante el análisis de la potencia espectral de las distintas bandas de frecuencia del EEG en ojos cerrados.
5. Evaluar el papel de la GH en las alteraciones cognitivas que se producen en pacientes con acromegalia.
6. Explorar qué variables clínicas y demográficas se relacionan con el estado neurocognitivo del paciente acromegálico tratado con pegvisomant.

## **4. Material y método.**

# 4. Material y método.

## 4.1. Material.

### 4.1.A. Sujetos de estudio.

Se obtuvieron datos de pacientes diagnosticados de acromegalia controlada farmacológicamente a partir de las bases de datos de tres Hospitales Universitarios de Andalucía.

La acromegalia se diagnosticó por la presencia de signos clínicos relevantes, niveles de IGF-I por encima del rango normal para la edad y sexo y la incapacidad para frenar los niveles séricos de GH por debajo de  $1\mu\text{g/l}$  en el test de la tolerancia a la sobrecarga oral de glucosa.

El control farmacológico de la acromegalia en pacientes tratados con pegvisomant se determinó por la presencia de valores de IGF-I dentro del rango normal para la edad y sexo del sujeto.

Se excluyeron del estudio a los pacientes con los siguientes criterios:

- Antecedentes de patología psiquiátrica mayor o neurológica.
- Hipopituitarismo no tratado.
- Diabetes mellitus no controlada.
- Hipertensión no controlada.
- Pacientes sometidos a cirugía transcraneal para extirpación de un adenoma hipofisario. La cirugía transesfenoidal no fue criterio de exclusión.

Se tomaron los datos demográficos de sexo, edad y nivel de escolaridad.

#### **4.1.B. Controles.**

Se incluyó un grupo control de individuos con adenoma hipofisario no funcionante, emparejado en variables demográficas al grupo de pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente con pegvisomant.

Se excluyeron a los sujetos que tenían alguna historia de trastorno endocrino, neurológico o psiquiátrico, o que presentaban o habían presentado abuso de sustancias tóxicas.

Se excluyeron a los individuos que presentaban déficit de GH en base a valores disminuidos de IGF-I y a la falta de respuesta a la estimulación con GHRH/GHRP-6 ("GH-releasing hormone"/"GH-releasing peptide 6"). No se excluyeron a pacientes diagnosticados de déficit de GH que llevaban en tratamiento sustitutivo con GH durante un periodo no inferior a 24 meses.

Se excluyeron también a los individuos que habían sido sometidos a cirugía de la hipófisis por abordaje transcraneal. Sí se incluyeron a pacientes sometidos a cirugía por vía transesfenoidal.

## **4.2. Método.**

### **4.2.A. Consideraciones éticas.**

Este estudio se ha realizado cumpliendo los principios éticos promulgados en la Declaración de Helsinki.

Todos los participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión y el protocolo fue aceptado por el Comité de la Ética de la Investigación (CEI) de Centro Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (código de CEI 2014PI-013).

### **4.2.B. Determinación hormonal.**

Se tomaron muestras sanguíneas para la determinación hormonal de GH, IGF-I y PRL, medidas en condiciones basales, entre las 8:00 y las 9:00 horas en condiciones de ayuno, tanto a los sujetos de estudio con acromegalia como a los controles con adenoma no funcionante.

Los valores de IGF-I se expresaron tanto en valor absoluto como en desviaciones estándar con respecto a la media para cada grupo de edad y sexo (IGF-I SDS).

### **4.2.C. Evaluación cognitiva.**

A ambos grupos se aplicaron tests neuropsicológicos estandarizados, seleccionados atendiendo a su sensibilidad probada para detectar déficits cognitivos en trastornos neuroendocrinos (León-Carrion et al., 2009, 2010).

Se aplicó un protocolo de evaluación cognitiva: El *Trial Making Test* parte A (TMT-A), que evalúa la atención selectiva y la velocidad de procesamiento. El TMT-A ha sido ampliamente utilizado por demostrar utilidad para detectar a la población con deterioro cognitivo (Armitage, 1946; Reitan 1958) y está considerado uno de los mejores métodos para medir el daño cerebral (Horton y Wedding, 1984; Mezzich y Moses, 1980; Norton, 1978; Reitan y Wolfson, 1992). Consiste en una hoja en que se encuentran distribuidos al azar los números del 1 a 25. El sujeto debe unir los números con una línea recta en orden consecutivo y creciente, lo más rápido posible. Se cronometra el tiempo necesario para completar la prueba. Si el individuo comete errores se le corrige sin detener el tiempo registrado. Mide habilidades motoras, visoespaciales de búsqueda visual y atención sostenida.

Se utilizó el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II, del inglés *Beck Depression Inventory-II*) para evaluar la esfera afectiva (Beck et al., 1996), que es una herramienta ampliamente utilizada para establecer el nivel anímico en patologías neuropsiquiátricas (Spalletta et al., 2005). El BDI-II es un autoinforme que proporciona una medida de la presencia y de la gravedad de la depresión en adultos y adolescentes de 13 años o más. Se compone de 21 ítems indicativos de síntomas tales como tristeza, llanto, pérdida de placer, sentimientos de fracaso y de culpa, pensamientos o deseos de suicidio, pesimismo, etc. Estos síntomas se corresponden con los criterios para el diagnóstico de los trastornos depresivos recogidos en el DSM-IV (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición, American Psychiatric Association, 1994) y CIE-10 (*Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud*, Organización Mundial de la Salud, 1993). Las instrucciones para el BDI-II solicitan a las personas evaluadas que elijan las afirmaciones más características que cubren el marco temporal de las últimas dos semanas, incluido el día de la prueba, para ser consistente con los criterios del DSM-IV para la depresión mayor. Cada ítem se responde en una escala de 4 puntos, de 0 a 3. Las puntuaciones mínima y máxima en el test son 0 y 63. Se han establecido puntos de corte que permiten clasificar a los evaluados en uno de los siguientes cuatro grupos: 0-13, mínima depresión; 14-19, depresión leve; 20-28, depresión moderada; y 29-63, depresión grave (Sanz y Vázquez, 1998).

También se pasó a los individuos el cuestionario de percepción de salud EuroQoL-5D (EQ-5D). El EQ-5D es un instrumento genérico de medición de la calidad de vida relacionada con la salud en el que propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) y luego en una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general. Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud evaluado por el instrumento. Nosotros hemos utilizado la parte del EQ-5D correspondiente a la EVA que consiste en una línea vertical de 20 centímetros, milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día de hoy. El uso de la EVA proporciona una puntuación de la autoevaluación del estado de salud del individuo (Herdman, 2000; Herdman et al., 2001)

Por último, para medir el impacto de la acromegalia en la calidad de vida se administró a los pacientes el cuestionario AcroQoL (*The Acromegaly Quality of Life Questionnaire*), que fue desarrollado específicamente con esta finalidad (Badia et al., 2004). Este cuestionario tiene en cuenta aspectos tanto físicos como psicológicos de la enfermedad. Consta de 22 cuestiones, algunas de las cuales establecen la frecuencia en que sucede una determinada circunstancia (de siempre a nunca) y otras establecen el grado de identificación personal con una determinada situación (desde totalmente de acuerdo hasta completamente en desacuerdo). Las respuestas en cada una de las preguntas tienen una escala del uno al cinco, de modo que cuanto menor sea la puntuación mayor será el impacto en la calidad de vida de los pacientes. El AcroQoL no fue administrado a los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes al ser un cuestionario validado únicamente en pacientes con acromegalia.

#### **4.2.D. Evaluación Neurofisiológica.**

Se realizó un registro de EEG para evaluar la actividad cerebral funcional en reposo, tanto al grupo de estudio de acromegálicos como al grupo control con adenomas no funcionantes. Se llevó a cabo mediante un equipo digital de EEG de 32 canales, con un

montaje referenciado a mastoides contralateral, ancho de banda de 0,1-100Hz y frecuencia de muestreo de 256Hz.

Se registró la actividad eléctrica cerebral en los siguientes electrodos según la disposición 10-10 (Jurcak et al., 2007) (figura 1): Fz, FCz, Cz, CPz, Cz, CPz, Pz, Oz, Fp1, F3, FC3, C3, CP3, P3, PO3, O1, F7, FT7, T7, TP7, P7, FT9, Fp2, F4, FC4, C4, CP4, P4, PO4, O2, F8, FT8, T8, TP8, P8, FT10. Cada sujeto fue evaluado mediante EEG durante 3 minutos en reposo y con ojos cerrados, en estado de vigilia. Además, posteriormente, todos los participantes en el estudio fueron evaluados mediante una tarea tipo oddball auditivo mientras que su actividad eléctrica cerebral continuaba siendo registrada.

Los datos de EEG se analizaron mediante el programa Brain Vision Analyser (Brain Products GmbH, Germany).

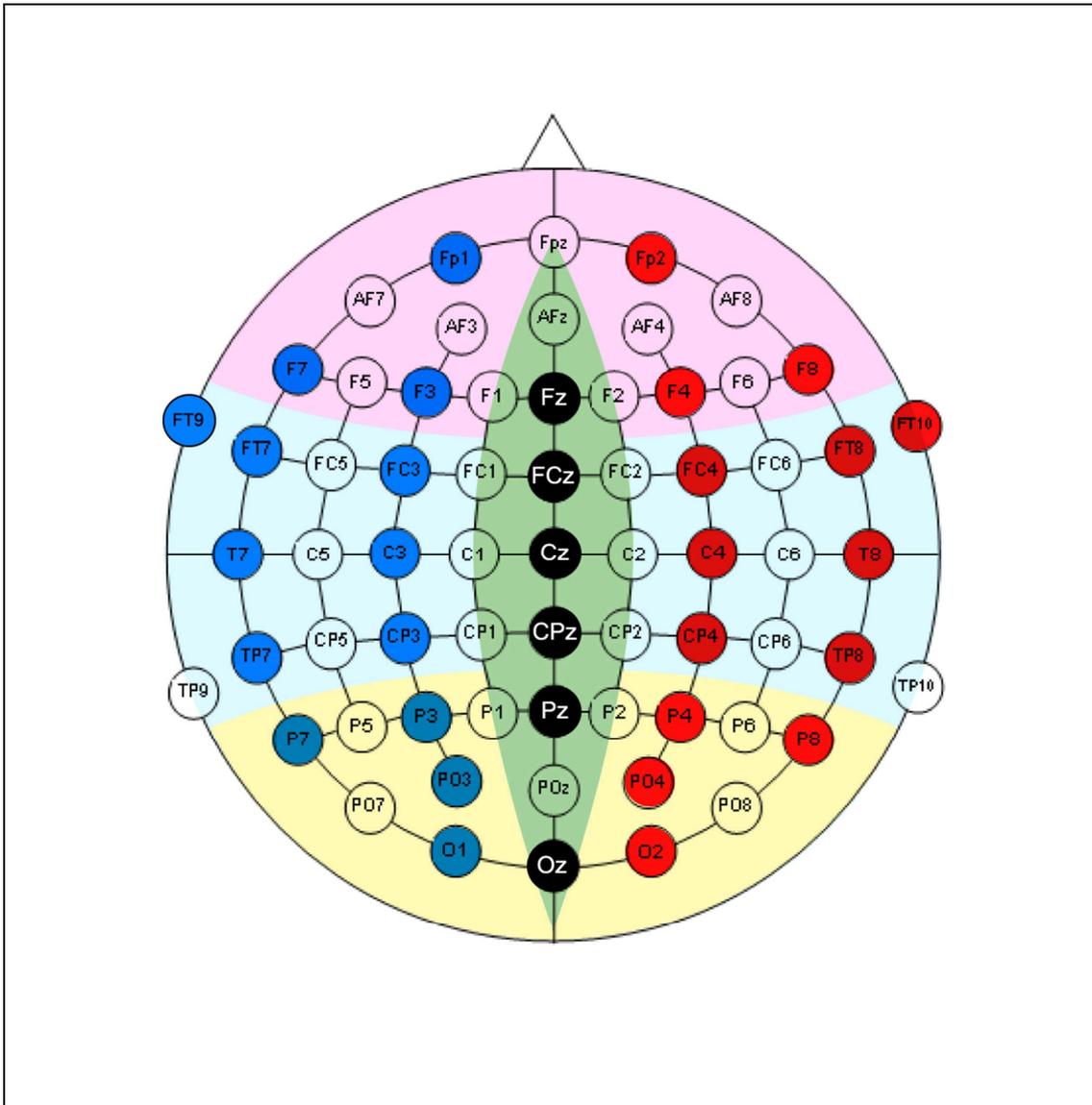
Se realizó el análisis de poder espectral (0.1-120 Hz, resolución de 1Hz) en fragmentos de EEG en reposo y libres de artefactos, mediante *Fast Fourier Transform* (FFT). Para ello se realizó una corrección del artefacto ocular mediante el algoritmo de Gratton y Coles (Gratton, Coles, Donchin 1983). A continuación se realizó una segmentación en épocas de un segundo, se realizó una corrección de línea de base en los primeros 200ms del segmento, se realizó un rechazo de artefactos con el criterio de  $\pm 70 \mu\text{V}$ , se aplicó la FFT con una *hanning window* al 10% y finalmente se realizó un promedio de los datos por banda de frecuencia y localización en el cuero cabelludo, para cada uno de los sujetos en cada uno de los grupos, para obtener mediciones de las regiones frontal, centrottemporal y parieto-occipital en los hemisferios derecho e izquierdo, y de la línea media.

Para la región frontal izquierda se promediaron los datos registrados en los electrodos Fp1, F3 y F7 y para la derecha los de Fp2, F4 y F7. En la región centrottemporal izquierda se consideraron los electrodos FT7; FC3, T3, C3, TP7 y CP3 y en la derecha FT8, FC4, T4, C4, TP8 y CP4. En la región parietoccipital izquierda se

promediaron los datos de P3, T5 y O1, mientras que en la derecha fueron los de P4, T6 y O2. Para la línea media se emplearon los electrodos Fz, FCz, Cz, CPz, Pz y Oz.

Las bandas de frecuencia analizadas fueron las siguientes: delta (1-3Hz), theta (4-7Hz), alfa (8-12Hz), beta (13-30Hz) y gamma (31-120Hz).

También se realizó análisis de la latencia y la amplitud del componente P3 obtenido en una tarea tipo *oddball* auditivo, siguiendo el procedimiento recomendado por otros autores (Duncan et al., 2009). Para la tarea *oddball* auditiva, se utilizaron dos categorías de estímulos auditivos: uno frecuente o estándar y otro raro, “*target*” u “*oddball*”. Se utilizaron tonos de 1000Hz para el estímulo *target* y 500Hz para el estándar, de 50-150ms de duración, separados entre sí por un SOA (*stimulus onset asynchrony*) de 1 segundo, con una intensidad de 72 a 100 dB. Se emplearon 15 estímulos *target* y 85 estímulos estándar. En los canales registrados se realizó una segmentación del registro a partir del estímulo *target*, en épocas de 1200ms, desde 200ms previos al estímulo a 1000ms tras él. Se utilizó un criterio de amplitud de -70  $\mu$ V a +70  $\mu$ V para el rechazo de artefactos. La corrección de línea base se aplicó en el intervalo de -200ms a 0ms previos a la aparición de estímulo *target*. Tal y como sugieren Duncan et al. (2009), los valores de latencia y amplitud para el componente P3 fueron medidos de la siguiente forma: Se localizó el electrodo de mayor amplitud, se midió la latencia del pico de máximo voltaje en ese electrodo, y después se midió la amplitud para ese valor de latencia en los electrodos centrales Fz, Cz y Pz.



**Figura 1.** Sistema 10-10 de EEG. Los electrodos utilizados están marcados en azul en el lado izquierdo y en rojo en el derecho. En verde se delimitan los electrodos considerados para evaluar la región de la línea media, en color rosa la región frontal, en color celeste la región centrotemporal y en color amarillo la región parietooccipital.

#### 4.2.E. Análisis estadísticos.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando los programas *STATISTICA* versión 6.0 y *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* de *IBM Statistics*, versión 18

Se aplicó el índice de Levene ( $p < 0.05$ ) para comprobar la homogeneidad de varianzas de todos los datos obtenidos de latencia y amplitud del componente P3, potencia espectral de cada una de las bandas analizadas (delta, theta, alfa, beta y gamma) en cada región cerebral, valores hormonales de GH, IGF-1 y PRL, tiempos de reacción y número de errores cometidos en la ejecución del TMT, puntuaciones de los tests de Beck, EQ-5D y AcroQoL, así como la edad, en cada uno de los grupos.

A continuación se aplicó el test de Shapiro-Wilk para contrastar la normalidad de los datos ( $p < 0.05$ ), para las variables de latencia y amplitud del componente P3, potencia espectral de cada una de las bandas analizadas (delta, theta, alfa, beta y gamma) en cada región cerebral, valores hormonales de GH, IGF-1 y PRL, tiempos de reacción y número de errores cometidos en la ejecución del TMT, puntuaciones de los tests de Beck, EQ-5D y AcroQoL, así como la edad, en cada uno de los grupos.

Tras comprobar la homogeneidad de varianzas y la normalidad de los datos se realizó la comparación de medias de cada una de estas variables entre los dos grupos con el índice estadístico de T-Student.

En los casos en los que no encontramos homogeneidad de varianzas entre los grupos o la distribución de los datos no fue normal se utilizó el test no paramétrico U de Mann Whitney para la comparación de medias entre los grupos.

En el análisis de la potencia espectral además de realizar la comparación de medias de las bandas de frecuencia en cada región cerebral entre ambos grupos, se realizó también la comparación de las medias entre uno y otro hemisferio dentro de cada grupo mediante el test de T-Student cuando el índice de Levene o el test de Shapiro-Wilk tenían una  $p > 0.05$ , o el test no paramétrico U de Mann Whitney si la  $p$  de Levene o de Shapiro-Wilk era  $< 0.05$ .

Además, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar correlaciones bivariadas entre cada una de las variables estudiadas, utilizando los

datos de todos los individuos conjuntamente. A continuación se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre las variables en cada grupo por separado.

Las diferencias y las correlaciones con  $p < 0.05$  se consideraron significativas. Los resultados se presentan como la media  $\pm$  SD (desviación estándar, del inglés *standard deviation*)

## **5. Resultados**

# 5. Resultados

## 5.1. Descripción de la muestra.

En el estudio se incluyeron datos de 19 pacientes con acromegalia controlada con tratamiento farmacológico y de 13 individuos con adenomas no secretores de hormonas.

El grupo de pacientes con acromegalia estaba compuesto de 7 hombres (36,84%) y 12 mujeres (63,16%), con edades comprendidas entre 29 y 67 años (edad media  $46,16 \pm 12,17$ ). Todos estaban en tratamiento con pegvisomant, un antagonista de la GH, con dosis comprendidas entre 20 y 140 unidades semanales, y en todos la etiología de la acromegalia era un adenoma productor de GH. Diecisiete pacientes (89,47%) tenían antecedentes de cirugía transesfenoidal y 11 (57,89%) de radioterapia por el adenoma (tabla 1).

El grupo control estaba compuesto por 13 individuos con adenoma no funcionante, de los cuales 4 eran hombres (30,77%) y 9 mujeres (69,23%). La edad media fue de  $50,25 \pm 10,22$  años, con un rango entre 33 y 68 años. El 76,92% (10 personas) tenían antecedentes de cirugía transesfenoidal previa, y el 46,15% (6 individuos) habían sido tratados con radioterapia (tabla 2).

No existen diferencias significativas en las edades medias entre ambos grupos ( $p=0.38$ ).

<b>N</b>	<b>EDAD</b>	<b>SEXO</b>	<b>CIRUGIA TRANSESFENOIDAL</b>	<b>RADIOTERAPIA</b>	<b>DOSIS DE PEGVISOMANT</b>
1	29	hombre	si	no	10U/24h
2	64	mujer	no	no	20U/24h
3	40	mujer	si	no	15U/48h
4	46	hombre	si	si	15U/24h
5	35	mujer	si	si	20U/24h
6	45	hombre	si	si	20U/24h
7	25	mujer	si	no	10U /72h
8	42	hombre	si	si	15U/48h
9	56	mujer	si	si	10U/24h
10	41	mujer	si	si	10U/24h
11	52	mujer	si	no	20U/24h
12	47	mujer	no	no	10U/24h
13	67	mujer	si	si	15U/24h
14	54	mujer	si	si	20U/24h
15	29	mujer	si	si	15U/24h
16	48	hombre	si	si	10U/48h
17	43	mujer	si	si	10U/24h
18	34	mujer	si	no	10U/24h
19	48	hombre	si	no	20U/24h

**Tabla 1.** Características del grupo de pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente.

<b>N</b>	<b>EDAD</b>	<b>SEXO</b>	<b>CIRUGIA TRANSESEFENOIDAL</b>	<b>RADIOTERAPIA</b>
1	33	hombre	si	no
2	36	hombre	si	si
3	50	mujer	si	no
4	51	mujer	si	si
5	47	mujer	si	si
6	61	hombre	no	no
7	55	mujer	si	no
8	68	mujer	no	no
9	45	mujer	si	si
10	46	mujer	si	si
11	50	mujer	si	si
12	62	mujer	si	no
13	49	hombre	si	no

**Tabla 2.** Características del grupo de individuos con adenoma no funcionante.

## 5.2. Niveles hormonales.

En el grupo de acromegálicos las cifras medias de GH en suero fueron de  $3,54 \pm 3,12$  ng/ml, las de IGF-I fueron de  $232,62 \pm 99,68$  ng/ml (IGF-1 SDS de  $1,09 \pm 1,88$ ) y las de PRL de  $286,33 \pm 181,75$   $\mu$ U/ml.

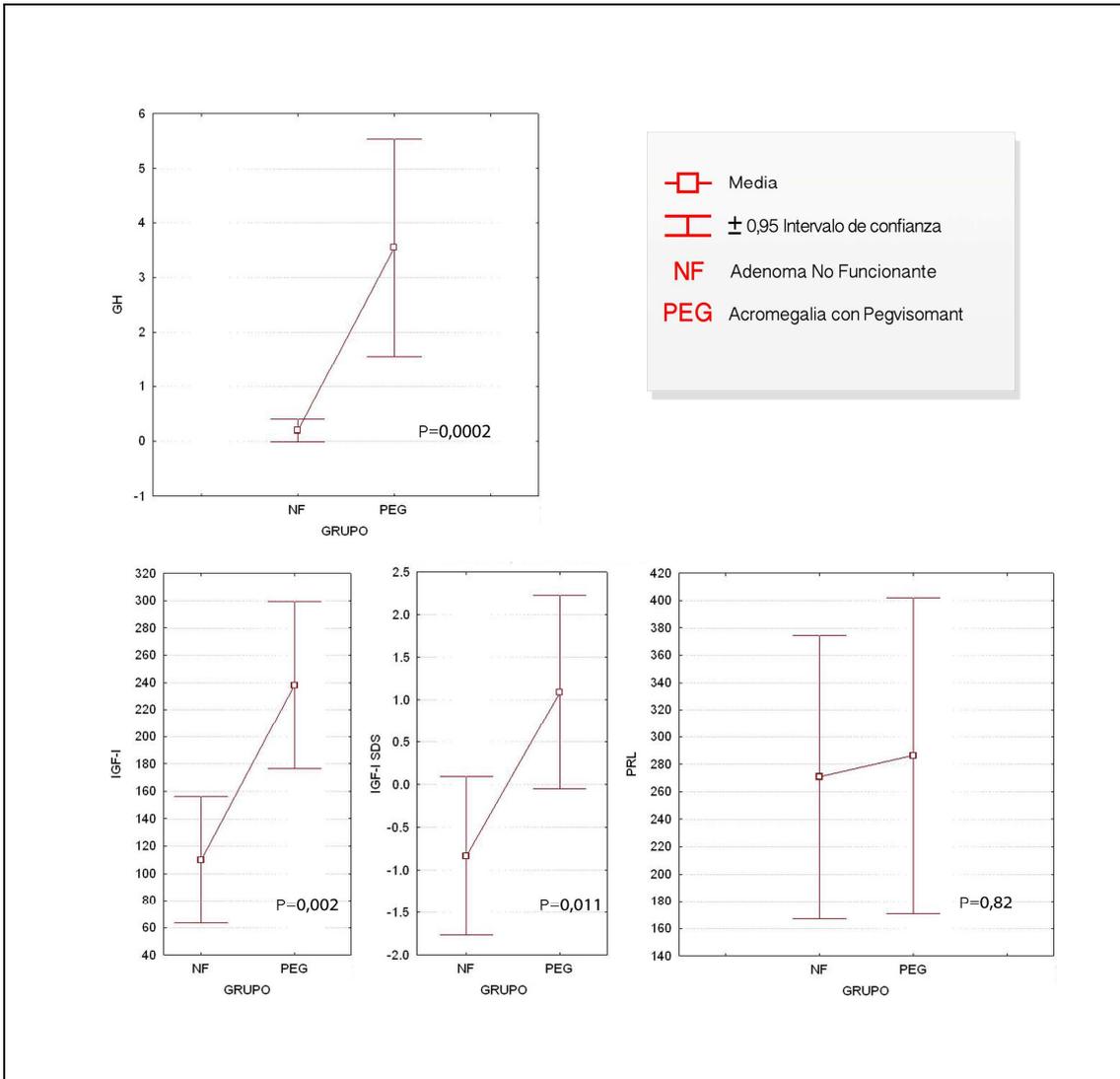
Los valores hormonales medios en el grupo de sujetos con adenomas no funcionantes fueron de  $0,20 \pm 0,28$  ng/ml de GH,  $109,88 \pm 65,00$  de IGF-I (IGF-I SDS de  $-0,83 \pm 1,29$ ) y de  $270,8 \pm 145,25$   $\mu$ U/ml de PRL.

No existen diferencias significativas en los valores de PRL entre ambos grupos ( $p=0.82$ ).

En cambio sí existen diferencias significativas en el test de U Mann Whitney entre la concentración media de GH en los pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente y los sujetos con adenoma no funcionante ( $3,54 \pm 3,12$  ng/ml y  $0,199 \pm 0.28$  ng/ml respectivamente), con una  $p= 0,0002$ . Este resultado es esperable pues el tratamiento con pegvisomant no tiene efecto sobre los niveles de GH.

También existen diferencias significativas en las concentraciones de IGF-1 entre ambos grupos, con una  $p= 0.002$ , siendo la concentración media en los pacientes acromegálicos de  $232.62 \pm 99.68$  ng/ml y en los controles de  $109,88 \pm 65,00$  ng/ml, y en los valores de IGF-I SDS entre ambos grupos, con una  $p= 0,011$ , siendo el valor de desviaciones estándar con respecto a la media para cada grupo de edad y sexo en los pacientes acromegálicos de  $1,09 \pm 1,88$  y en los controles de  $-0,83 \pm 1,29$ . No obstante, si bien la diferencia entre los grupos es significativa, todos los valores están dentro de los límites normales y los pacientes acromegálicos cumplen los criterios de control farmacológico.

La gráfica 1 muestra la comparación de las concentraciones medias de hormonas entre los grupos de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant y de individuos con adenoma hipofisario no secretor.



**Gráfica 1.** Comparación de concentraciones medias hormonales entre los pacientes con acromegalia controlada con pegvisomant (PEG) y los sujetos con adenomas no funcionantes (NF). Existe una diferencia significativa entre los dos grupos en las concentraciones medias de GH ( $p=0,0002$ ) e IGF-I, tanto en valor absoluto ( $p=0,002$ ) como valor de IGF-I SDS ( $p=0,011$ ).

### 5.3. Evaluación neuropsicológica.

Se sometieron a evaluación neuropsicológica 18 de los 19 pacientes acromegálicos y 8 de los 13 controles. El resto de los individuos se negaron a participar.

Con respecto al nivel educativo de los participantes que fueron evaluados mediante pruebas neuropsicológicas, en el grupo de pacientes con acromegalia 6 tenían formación universitaria, 5 tenían formación secundaria, 6 estudios primarios y un paciente no había completado ninguna formación reglada. En el grupo control con adenomas no funcionantes, 4 individuos tenían formación secundaria, 3 estudios primarios y un sujeto no tenía escolaridad. Ningún individuo del grupo control tenía estudios superiores.

No existen diferencias significativas en las puntuaciones de los tests neuropsicológicos entre el grupo de pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente y los pacientes con adenoma no funcionante.

El grupo de personas diagnosticadas de acromegalia resolvió el TMT-A en un tiempo medio de  $47,19 \pm 30,17$  segundos y el grupo control en  $50,50 \pm 33,51$  segundos ( $p=0.87$ ). El grupo de acromegálicos cometió una media de  $0.33 \pm 0.59$  errores en el TMT, frente a  $0 \pm 0$  errores del grupo control ( $p=0.15$ ).

En el EQ-5D, el grupo de pacientes valoró su sensación de salud en una media de  $66,11 \pm 16,50$  sobre 100, y el grupo control puntuó su percepción de salud en una media de  $56,25 \pm 18,47$  sobre 100. Esta diferencia no es significativa, con una  $p=0.15$ .

En referencia al BDI-II, en el grupo de pacientes con acromegalia 14 individuos se clasificaron como mínimos síntomas depresivos, 3 como depresión leve y 1 como depresión moderada. Ningún paciente fue clasificado como depresión grave. En el grupo de adenomas no funcionantes, 6 individuos fueron clasificados como mínimos síntomas depresivos y 2 como depresión moderada. Ningún paciente del grupo control con adenomas no funcionantes fue clasificado en los grupos de depresión leve ni depresión grave. La puntuación media del BDI-II en el grupo de acromegalia fue de

6,89 ± 5,73 y en el grupo con adenomas no funcionantes de 10,87 ± 9,12. Este resultado tampoco muestra diferencias significativas entre los dos grupos (p=0,26). De acuerdo con las puntuaciones medias ambos grupos se clasifican como mínimos síntomas depresivos.

Los pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant tuvieron una puntuación media en el AcroQoL de 63,72 ± 21,74.

En las tablas 3 y 4 se exponen los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas del grupo de pacientes con acromegalia en tratamiento farmacológico y del grupo control con adenomas no funcionantes, respectivamente.

ESCOLARIDAD	TMT-A TIEMPO	TMT-A ERRORES	EQ-5D	BDI-II
Secundaria	25,5 segundos	0	60	4
Secundaria	19 segundos	0	100	1
Sin escolarizar	120 segundos	0	50	24
Primaria	36 segundos	0	50	9
Secundaria	50,5 segundos	0	50	7
Primaria	60 segundos	0	40	26
Primaria	40 segundos	0	50	9
Secundaria	28 segundos	0	50	7

**Tabla 4.** Resultados en los cuestionarios neuropsicológicos del grupo de pacientes con adenoma hipofisario no funcionante.

ESCOLARIDAD	TMT-A TIEMPO	TMT-A ERRORES	EQ-5D	BDI-II	ACROQoL
Universitaria	44 segundos	0	85	0	63,53
Primaria	66 segundos	2	60	6	67,04
Primaria	37 segundos	1	60	15	75
Sin escolarizar	64 segundos	0	100	2	97,73
Secundaria	36 segundos	0	55	6	59,1
Primaria	49 segundos	0	50	20	53,41
Universitaria	20 segundos	0	60	4	84,1
Secundaria	30 segundos	0	50	1	57,95
Primaria	59 segundos	0	60	14	72,72
Universitaria	31.5 segundos	0	90	0	63,93
Primaria	36 segundos	1	80	8	53,63
Universitaria	21 segundos	0	70	0	93,18
Primaria	148 segundos	1	40	6	78,41
Secundaria	44 segundos	0	50	6	0,25
Secundaria	33 segundos	0	75	7	63,64
Universitaria	40 segundos	0	75	6	46,6
Universitaria	28 segundos	0	50	14	53,41
Secundaria	19,5 segundos	1	80	9	63,63

**Tabla 3.** Resultados en los cuestionarios neuropsicológicos del grupo de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant.

## 5.4. El componente P3.

El componente P3 mostró una latencia media de  $337,68 \pm 45,73$  ms en el grupo de acromegálicos y de  $350,80 \pm 38,54$  ms en el grupo con adenoma no funcionante. Esta diferencia no fue significativa ( $p=0.38$ ) (gráfica 2).

En el grupo de pacientes con acromegalia tratada farmacológicamente, la amplitud media del componente P3 mostró un valor medio de  $15,94 \pm 6,29$   $\mu\text{V}$  medida en el electrodo Pz, de  $15,27 \pm 7,56$   $\mu\text{V}$  en Cz y de  $15,48 \pm 7,96$   $\mu\text{V}$  en Fz.

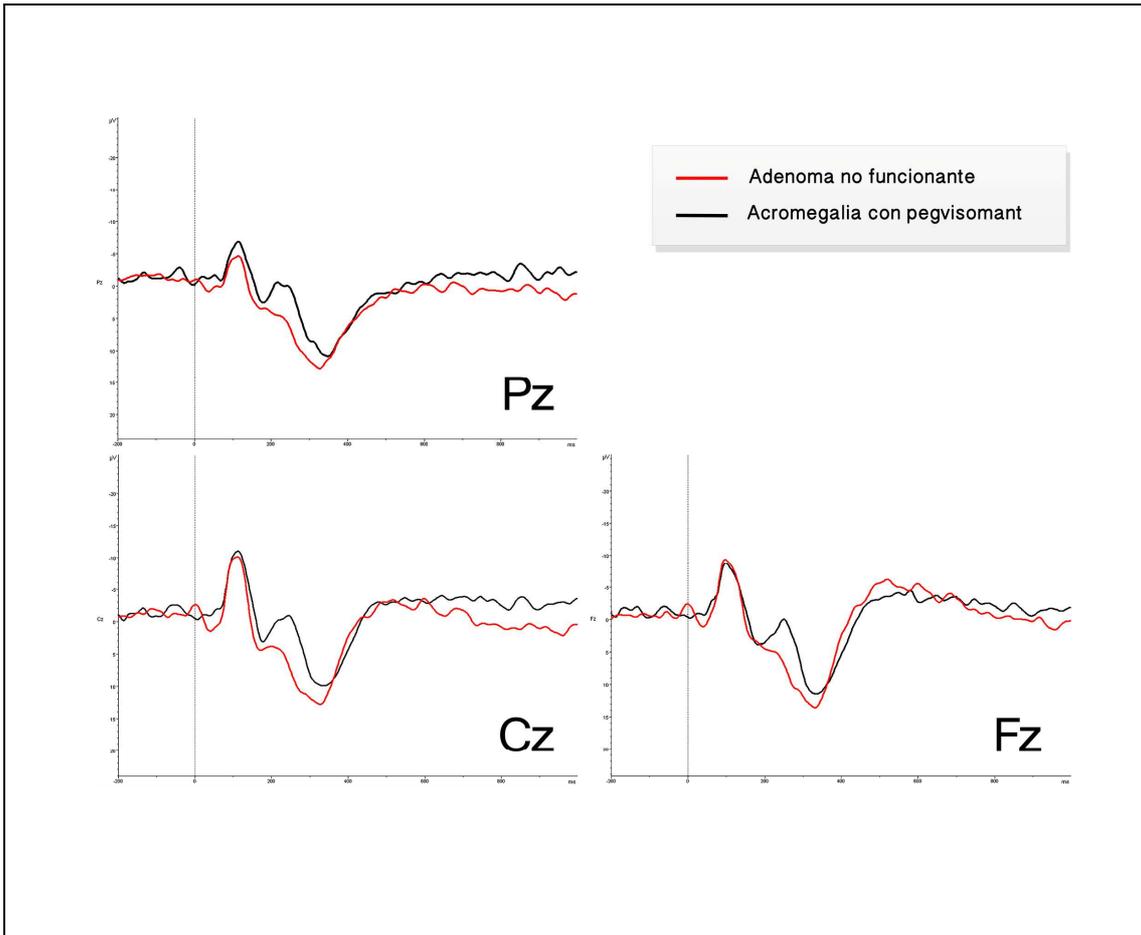
Los valores medios de amplitud en el grupo control de individuos con adenoma no funcionante fueron de  $13,11 \pm 7,97$   $\mu\text{V}$  en Pz, de  $11,62 \pm 6,62$   $\mu\text{V}$  en Cz y de  $12,78 \pm 8,34$   $\mu\text{V}$  en Fz.

La tabla 5 muestra los valores medios de latencia y de amplitud de ambos grupos de estudio.

Al comparar los valores de amplitud entre ambos grupos las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. La T-Student mostró una  $p=0,25$  al comparar las amplitudes medidas en Pz, una  $p=0,20$  en Cz y una  $p=0,34$  en Fz (gráfica 2).

	LATENCIA (ms)	AMPLITUD Pz ( $\mu\text{V}$ )	AMPLITUD Cz ( $\mu\text{V}$ )	AMPLITUD Fz ( $\mu\text{V}$ )
<b>ACROMEGALIA</b>	$337,68 \pm 45,73$	$15,94 \pm 6,29$	$15,27 \pm 7,56$	$15,48 \pm 7,96$
<b>CONTROLES</b>	$350,80 \pm 38,54$	$13,11 \pm 7,97$	$11,62 \pm 6,62$	$12,78 \pm 8,34$

**Tabla 5.** Valores medios de amplitud  $\pm$  desviaciones estándar de latencia y amplitud del potencial P300 en el grupo de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant y en el grupo control con adenomas no funcionantes.



**Gráfica 2.** Potenciales P3 superpuestos de los dos grupos de estudio, los pacientes con acromegalia en tratamiento farmacológico (en negro) y los pacientes con adenomas no funcionantes (en rojo).

## 5.5. El análisis espectral del EEG.

### 5.5.A. Pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente:

En el grupo de acromegálicos la región frontal izquierda mostró una potencia media de la banda delta de  $9,87 \pm 10,87 \mu\text{V}$ , la banda theta de  $2,70 \pm 2,13 \mu\text{V}$ , la banda alfa de  $2,30 \pm 1,63 \mu\text{V}$  y la banda beta de  $1,20 \pm 0,73 \mu\text{V}$ .

La región frontal derecha registró una potencia delta media de  $7,94 \pm 10,09 \mu\text{V}$ , de banda theta  $2,36 \pm 2,83 \mu\text{V}$ , de banda alfa  $1,79 \pm 1,88 \mu\text{V}$  y de banda beta  $1,03 \pm 0,87 \mu\text{V}$ .

En la región centrottemporal izquierda se detecta una potencia media de la banda delta de  $5,30 \pm 3,11 \mu\text{V}$ , la banda theta tuvo una potencia de  $1,93 \pm 0,72 \mu\text{V}$ , la banda alfa de  $2,14 \pm 0,98 \mu\text{V}$  y la banda beta de  $1,22 \pm 0,59 \mu\text{V}$ .

En el hemisferio derecho, la región centrottemporal muestra un valor del espectro delta de  $6,20 \pm 6,14 \mu\text{V}$ , de theta de  $2,18 \mu\text{V} \pm 0,90$ , de alfa de  $2,33 \pm 1,04 \mu\text{V}$  y de beta de  $1,27 \pm 0,53 \mu\text{V}$ .

En el área parietooccipital izquierda los valores de potencia espectral son de  $5,15 \pm 2,88 \mu\text{V}$  para la banda delta, de  $2,08 \pm 0,70 \mu\text{V}$  para theta, de  $2,91 \pm 1,71 \mu\text{V}$  para alfa y de  $1,27 \pm 0,44 \mu\text{V}$  para beta.

En la región parietooccipital derecha estos valores son de  $4,81 \pm 1,95 \mu\text{V}$  para delta,  $2,09 \pm 0,68 \mu\text{V}$  para theta,  $2,90 \pm 1,73 \mu\text{V}$  para alfa y  $1,26 \pm 0,48 \mu\text{V}$  para beta.

En la línea media los valores de potencia media registrados son de  $4,36 \pm 1,27 \mu\text{V}$  para la banda delta, de  $2,14 \pm 0,71 \mu\text{V}$  para la banda theta, de  $2,59 \pm 1,55 \mu\text{V}$  para la banda alfa y de  $1,21 \pm 0,48 \mu\text{V}$  para la banda beta.

En el apartado D se mostrarán los resultados de las comparaciones de estos datos con el grupo control.

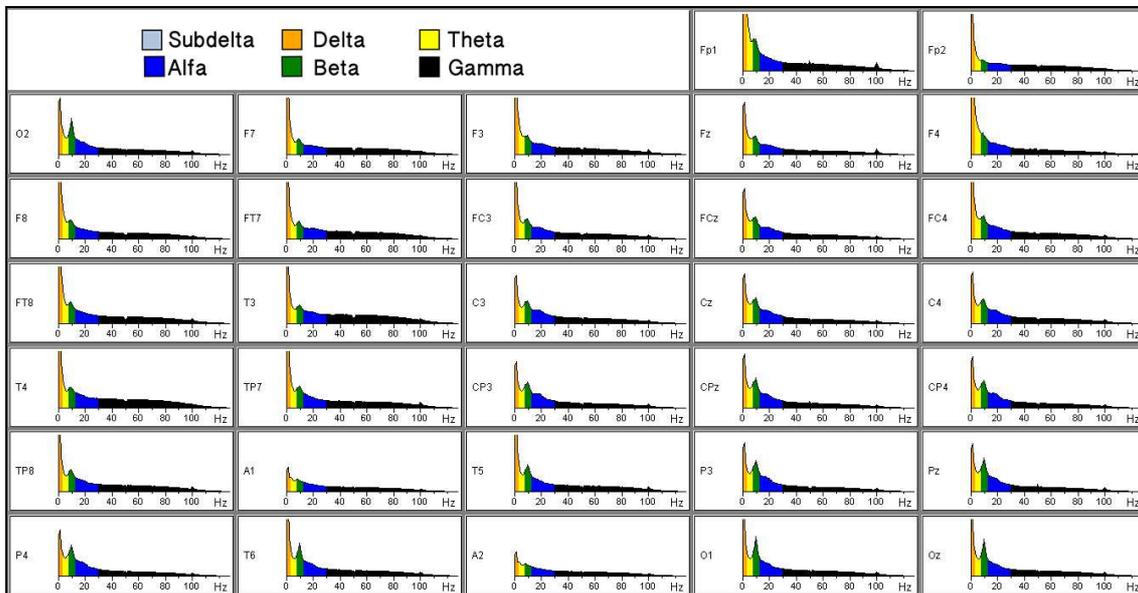
En la tabla 6 se recogen los valores medios de cada banda de frecuencia en las distintas regiones cerebrales de los pacientes con acromegalia controlados farmacológicamente.

Estos valores indican que la banda delta es el espectro de frecuencias predominante en todas las regiones cerebrales. El resto de frecuencias muestra valores por debajo del 50% del valor de potencia de delta. En la gráfica 3 se muestra el espectro de frecuencias registrado en cada electrodo.

La imagen 1 muestra la cartografía cerebral, donde se muestra la distribución espacial de la potencia de las distintas bandas de frecuencias según una escala de colores, de modo que el color rojo indica la región con mayor potencia y el azul la de menor. La banda delta muestra mayor potencia en región frontal izquierda, mientras que la theta muestra mayor distribución de la potencia en región frontal izquierda y regiones occipitales. El espectro alfa se distribuye con mayor voltaje en las regiones frontal izquierda y en ambas parietales y occipitales pero lateralmente, mostrando menor potencia en la zona occipital central. Algo similar ocurre con la potencia beta que se distribuye de forma bastante homogénea por regiones frontales, parietales y occipitales laterales, pero también muestra menor potencia en región occipital central y regiones temporales.

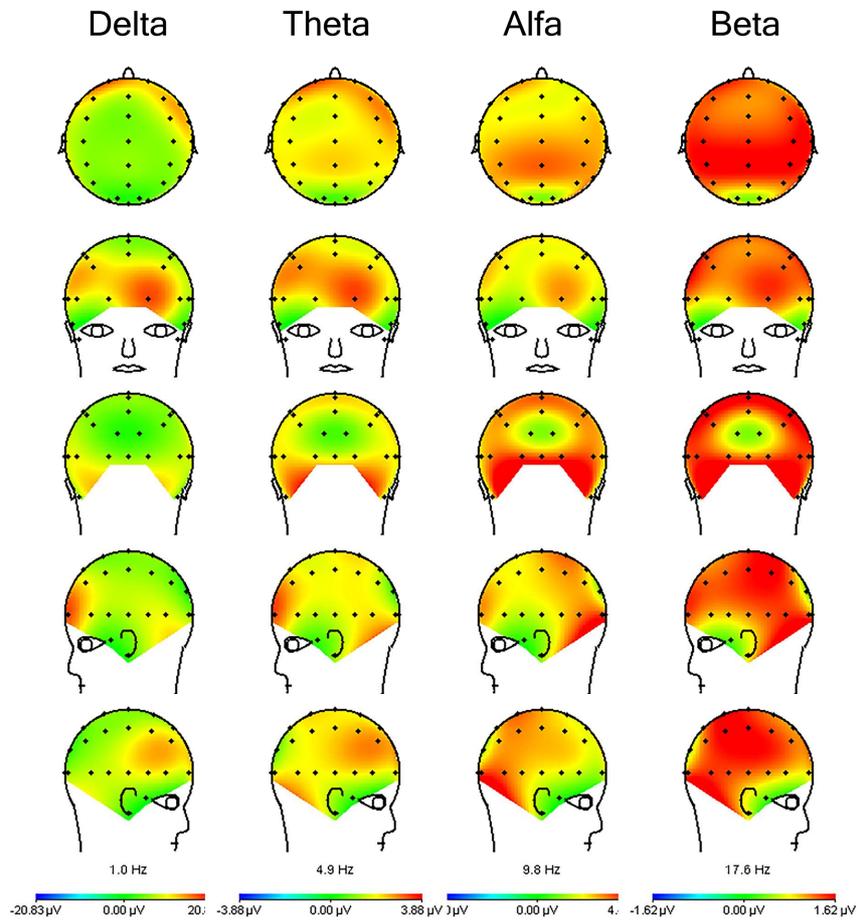
POTENCIA ( $\mu$ V)	DELTA	THETA	ALFA	BETA
FRONTAL IZQ	9,87 $\pm$ 10,87	2,70 $\pm$ 2,13	2,30 $\pm$ 1,63	1,20 $\pm$ 0,73
CENTROTEMPORAL IZQ	5,30 $\pm$ 3,11	1,93 $\pm$ 0,72	2,14 $\pm$ 0,98	1,22 $\pm$ 0,59
PARIEOOCCIPITAL IZQ	5,15 $\pm$ 2,88	2,08 $\pm$ 0,70	2,91 $\pm$ 1,71	1,27 $\pm$ 0,44
LINEA MEDIA	4,36 $\pm$ 1,27	2,14 $\pm$ 0,71	2,59 $\pm$ 1,55	1,21 $\pm$ 0,48
FRONTAL DCHO	7,94 $\pm$ 10,09	2,36 $\pm$ 2,83	1,79 $\pm$ 1,88	1,03 $\pm$ 0,87
CENTROTEMPORAL DCHO	4,81 $\pm$ 1,95	2,14 $\pm$ 0,71	2,33 $\pm$ 1,04	1,27 $\pm$ 0,53
PARIEOOCCIPITAL DCHO	4,81 $\pm$ 1,95	2,09 $\pm$ 0,68	2,90 $\pm$ 1,73	1,26 $\pm$ 0,48

**Tabla 6.** Valores medios de potencia  $\pm$  desviaciones estándar de las bandas de frecuencia delta, theta, alfa y beta en cada región cerebral, en el grupo de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant.



**Gráfica 3.** Espectro de las distintas bandas de frecuencias que se ha registrado en cada electrodo en el grupo de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant.

## Acromegalia con Pegvisomant



**Imagen 1.** Cartografía cerebral del grupo de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant.

### 5.5.B. Pacientes con adenoma no funcionante.

En la región frontal del hemisferio izquierdo los individuos con adenoma hipofisario no secretor mostraron una potencia media del espectro delta de  $7,29 \pm 6,07 \mu\text{V}$ . En el espectro theta la potencia fue de  $2,14 \pm 1,08 \mu\text{V}$ , en el alfa fue de  $1,74 \pm 0,70 \mu\text{V}$  y en el beta de  $0,83 \pm 0,27 \mu\text{V}$ .

En el hemisferio derecho, en la región frontal, la potencia media de delta fue de  $6,94 \pm 8,41 \mu\text{V}$ , de theta de  $1,97 \pm 1,58 \mu\text{V}$ , de alfa de  $1,83 \pm 2,09 \mu\text{V}$  y de beta de  $0,95 \pm 0,80 \mu\text{V}$ .

La región centrottemporal izquierda tuvo un valor medio de potencia espectral delta de  $5,01 \pm 4,60 \mu\text{V}$ , de theta de  $1,93 \pm 0,91 \mu\text{V}$ , de alfa de  $2,15 \pm 1,16 \mu\text{V}$  y de beta de  $0,98 \pm 0,39 \mu\text{V}$ .

Los valores medios en la región centrottemporal derecha fueron  $4,50 \pm 2,58 \mu\text{V}$  de potencia delta,  $1,91 \pm 0,76 \mu\text{V}$  de potencia theta,  $2,16 \pm 0,99 \mu\text{V}$  de potencia alfa y  $0,99 \pm 0,33 \mu\text{V}$  de potencia beta.

En región parietooccipital izquierda se obtuvo una potencia media para la banda delta de  $4,58 \pm 2,94 \mu\text{V}$ , para la banda theta de  $2,09 \pm 0,96 \mu\text{V}$ , para la banda alfa de  $3,41 \pm 2,0 \mu\text{V}$  y para la banda beta de  $1,12 \pm 0,40 \mu\text{V}$ .

En el hemisferio derecho, en la región parietooccipital, la potencia del espectro delta fue de  $4,40 \pm 2,60 \mu\text{V}$ , la del espectro theta fue de  $2,12 \pm 0,95 \mu\text{V}$ , la del espectro alfa de  $3,47 \pm 2,88 \mu\text{V}$  y la del espectro theta de  $1,14 \pm 0,45 \mu\text{V}$ .

En la línea media los pacientes con adenomas hipofisarios no secretores tuvieron una potencia media delta de  $3,91 \pm 1,22 \mu\text{V}$ , theta de  $2,05 \pm 0,69 \mu\text{V}$ , alfa de  $2,67 \pm 1,40 \mu\text{V}$  y beta de  $1,00 \pm 0,36 \mu\text{V}$ .

En el apartado D se mostrarán los resultados de las comparaciones de estos datos con el grupo de pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente.

En la tabla 7 se recogen los valores medios de cada banda de frecuencia en las distintas regiones cerebrales de los pacientes con adenomas hipofisarios no secretores. La banda delta es el espectro de frecuencias de mayor potencia en todas las regiones cerebrales, mostrando el reto de bandas valores de potencia inferiores al 50% del de delta.

La gráfica 4 muestra el espectro de frecuencias registrado en cada electrodo. Se observa un incremento en una franja de frecuencias correspondiente a la banda gamma que se comentará en el apartado C.

La imagen 2 representa la cartografía cerebral de los individuos con adenoma hipofisario no funcionante. Las bandas delta y theta muestran mayor potencia en la región frontal izquierda. Las bandas alfa y beta se distribuyen con mayor voltaje en las regiones frontales y parietales y también en regiones occipitales pero solo lateralmente, con menor potencia en la zona occipital central y regiones temporales.

POTENCIA ( $\mu$ V)	DELTA	THETA	ALFA	BETA
FRONTAL IZQ	7,29 $\pm$ 6,07	2,14 $\pm$ 1,08	1,74 $\pm$ 0,70	0,83 $\pm$ 0,27
CENTROTEMPORAL IZQ	5,01 $\pm$ 4,60	1,93 $\pm$ 0,91	2,15 $\pm$ 1,16	0,98 $\pm$ 0,39
PARIETOOCIPITAL IZQ	4,58 $\pm$ 2,94	2,09 $\pm$ 0,96	3,41 $\pm$ 2,0	1,12 $\pm$ 0,40
LINEA MEDIA	3,91 $\pm$ 1,22	2,05 $\pm$ 0,69	2,67 $\pm$ 1,40	1,00 $\pm$ 0,36
FRONTAL DCHO	6,94 $\pm$ 8,41	1,97 $\pm$ 1,58	1,83 $\pm$ 2,09	0,95 $\pm$ 0,80
CENTROTEMPORAL DCHO	4,50 $\pm$ 2,58	1,91 $\pm$ 0,76	2,16 $\pm$ 0,99	0,99 $\pm$ 0,33
PARIETOOCIPITAL DCHO	4,40 $\pm$ 2,60	2,12 $\pm$ 0,95	3,47 $\pm$ 2,88	1,14 $\pm$ 0,45

**Tabla 7.** Valores medios de potencia  $\pm$  desviaciones estándar de las bandas de frecuencia delta, theta, alfa y beta en cada región cerebral, en el grupo de individuos con adenomas no funcionantes.

## Adenoma No Funcionante

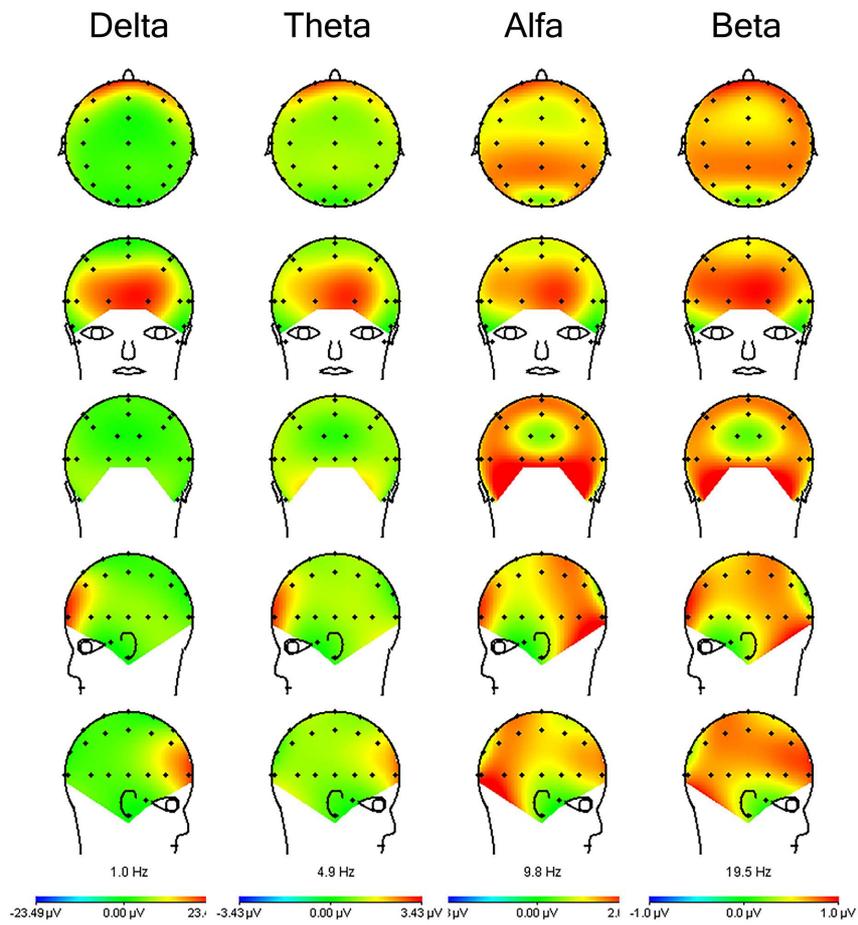
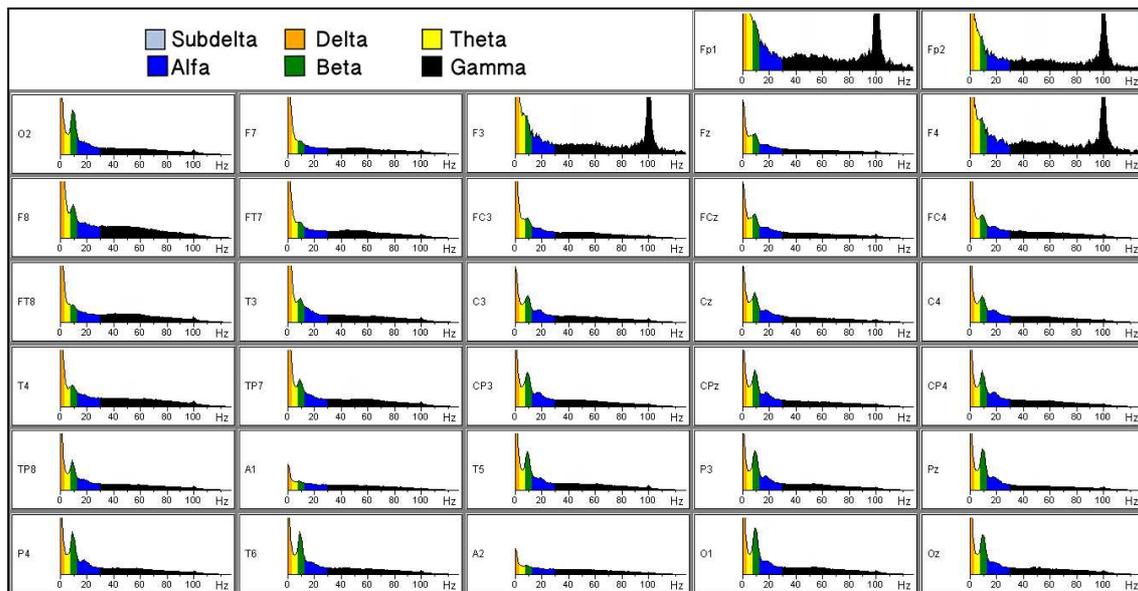


Imagen 2. Cartografía cerebral de los individuos con adenoma no funcionante.



**Gráfica 4.** Análisis espectral del EEG en el grupo de individuos con adenoma no funcionante.

### 5.5.C. Potencia espectral en la banda 95-105Hz.

El análisis espectral del EEG mostró un pico de potencia no esperado en la banda de frecuencias 95-105, especialmente en el grupo de personas con adenoma no funcionante.

Así el grupo compuesto por los individuos con adenoma no secretor mostraron una potencia media de esta banda de frecuencia en la región frontal izquierda de  $0,99 \pm 1,16 \mu\text{V}$  y de  $0,75 \pm 0,94 \mu\text{V}$  en la derecha, en la región centrottemporal fue de  $0,75 \pm 0,56 \mu\text{V}$  en el hemisferio izquierdo y de  $0,77 \pm 0,62 \mu\text{V}$  en el hemisferio derecho, en la región parietooccipital izquierda fue de  $0,59 \pm 0,49 \mu\text{V}$ , en la región parietooccipital derecha de  $0,91 \pm 0,92 \mu\text{V}$  y en la línea media fue de  $0,72 \pm 0,54 \mu\text{V}$ .

Por otra parte, los pacientes con acromegalia mostraron los siguientes valores medios de potencia: en región frontal  $0,38 \pm 0,29 \mu\text{V}$  en el lado izquierdo y  $0,28 \pm 0,26 \mu\text{V}$  en el lado derecho; en la región centrottemporal izquierda  $0,34 \pm 0,27 \mu\text{V}$  y en la derecha  $0,33 \pm 0,22 \mu\text{V}$ ; en la región parietooccipital  $0,29 \pm 0,14 \mu\text{V}$  en el hemisferio izquierdo y  $0,27 \pm 0,11 \mu\text{V}$  en el hemisferio derecho; y en la línea media  $0,25 \pm 0,12 \mu\text{V}$ .

En los apartados E y D se mostrarán las comparaciones entre los grupos y las correlaciones de los valores de potencia con el resto de variables respectivamente.

La tabla 8 recoge los valores medios de frecuencia por regiones cerebrales y la gráfica 7 la cartografía cerebral de la banda 95-105Hz en los dos grupos.

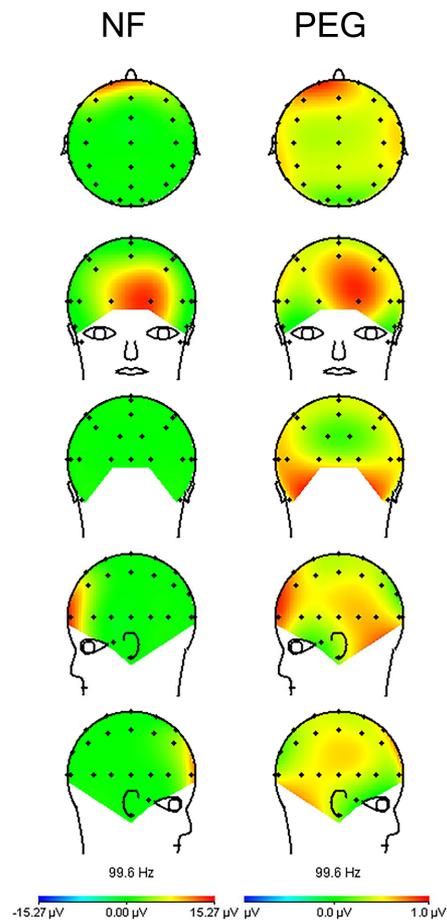
La representación gráfica del análisis espectral en cada electrodo se muestra en las gráficas 3 para el grupo de pacientes diagnosticados de acromegalia y 4 para los controles con adenomas no secretores.

En la imagen 3 se puede observar la cartografía cerebral. Esta banda de frecuencias muestra una mayor potencia en región frontal izquierda en el caso de los individuos con adenoma no secretor. En los pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente la mayor potencia se encuentra en región frontal derecha y ambas regiones occipitales.

POTENCIA ( $\mu$ V)	ACROMEGALIA CON PEGVISOMANT	ADENOMA NO FUNCIONANTE
FRONTAL IZQ	0,38 $\pm$ 0,29	0,99 $\pm$ 1,16
CENTROTEMPORAL IZQ	0,34 $\pm$ 0,27	0,75 $\pm$ 0,56
PARIETOOCCIPITAL IZQ	0,29 $\pm$ 0,14	0,59 $\pm$ 0,49
LINEA MEDIA	0,25 $\pm$ 0,12	0,72 $\pm$ 0,54
FRONTAL DCHO	0,28 $\pm$ 0,26	0,75 $\pm$ 0,94
CENTROTEMPORAL DCHO	0,33 $\pm$ 0,22	0,77 $\pm$ 0,62
PARIETOOCCIPITAL DCHO	0,27 $\pm$ 0,11	0,91 $\pm$ 0,92

**Tabla 8.** Valores medios de potencia de la banda 95-105Hz por regiones cerebrales.

## Banda Frecuencias 95-105 Hz



**Imagen 3.** Cartografía cerebral de la banda de frecuencias 95-105Hz en los dos grupos de estudio, los pacientes con adenoma no funcionante (NF) y los pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant (PEG).

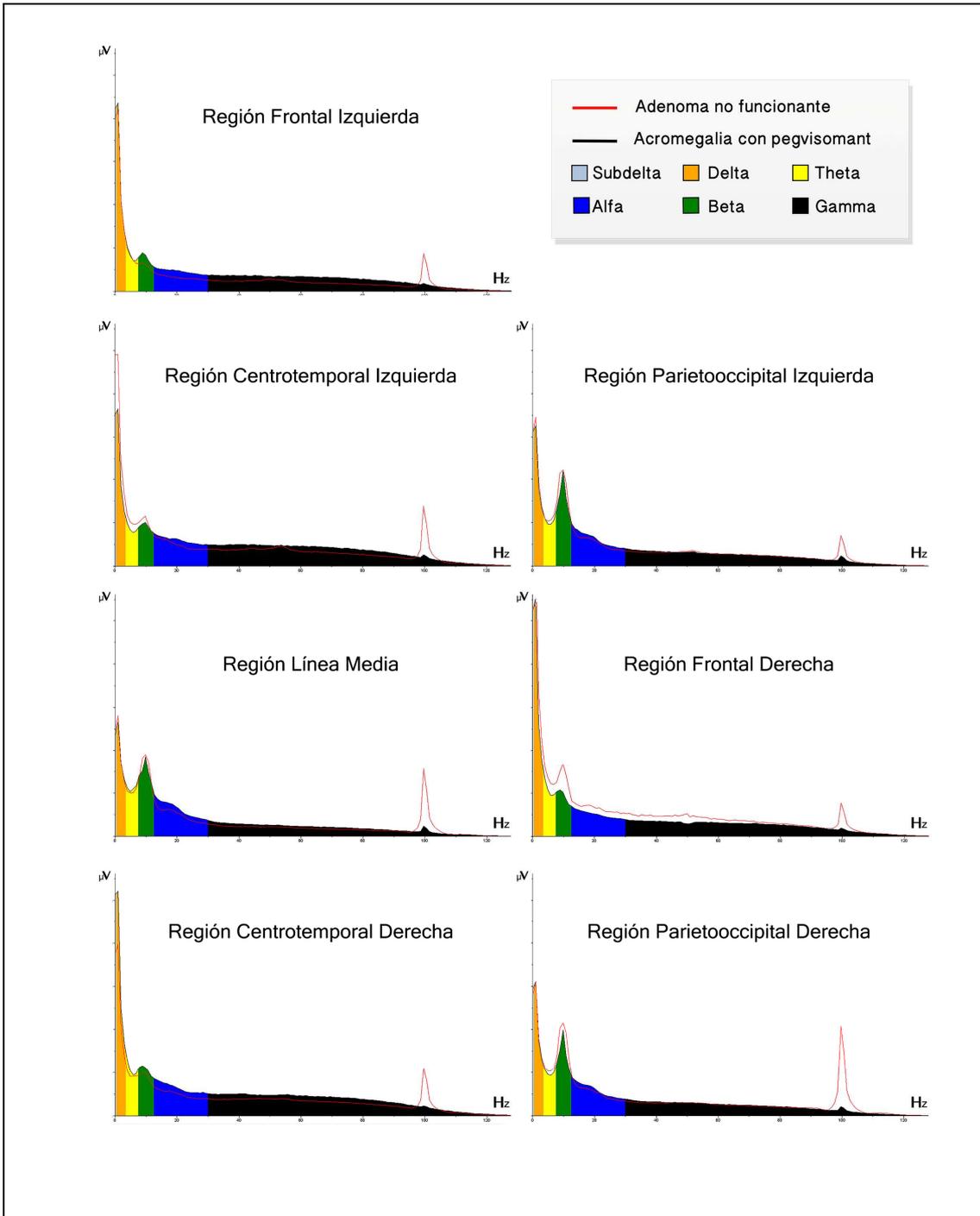
#### **5.5.D. Comparaciones del análisis espectral del EEG.**

Dentro de cada grupo, no se detectaron diferencias significativas entre los hemisferios derecho e izquierdo en ninguna de las regiones analizadas, para ninguna de las bandas de frecuencias ( $p > 0.05$ ).

Tampoco se hallaron diferencias significativas al comparar las distintas regiones cerebrales entre el grupo de acromegálicos y el grupo con adenoma no funcionante, en las bandas de frecuencias delta, theta, alfa ni beta ( $p > 0.05$ ).

Sin embargo, sí se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en la banda de 95 a 105 Hz. El grupo con adenoma no funcionante mostró una potencia significativamente mayor en esta franja de frecuencias que el grupo de acromegálicos en las regiones centrot temporal derecha ( $p = 0,01$ ), parietooccipital izquierda ( $p = 0.02$ ), parietooccipital derecha ( $p = 0.008$ ) y en línea media ( $p = 0,023$ ).

La gráfica 5 permite comparar los análisis espectrales de ambos grupos.



## 5.6. Análisis de correlación.

### 5.6.A. Análisis de correlación de la latencia del componente P3.

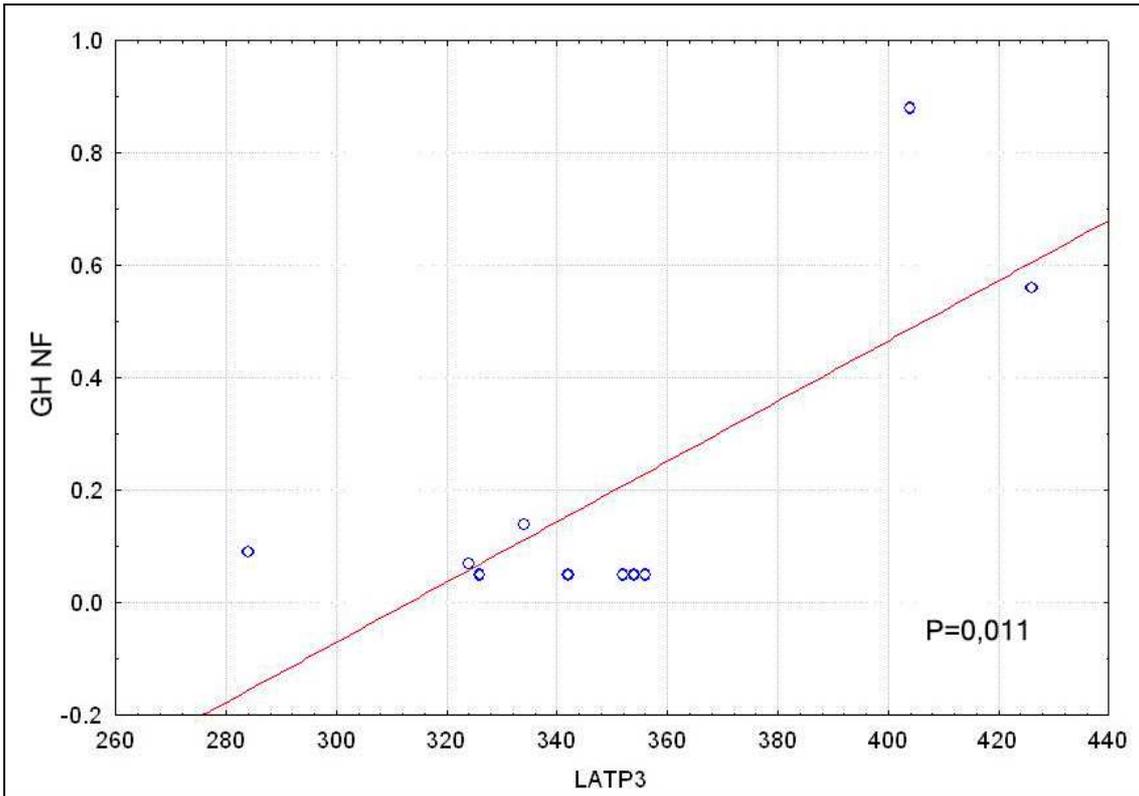
Al realizar el análisis de correlación de Pearson se encuentra una correlación negativa entre la latencia y la amplitud del componente P3 en todos los electrodos evaluados, pero esta correlación no resulta significativa en ninguno de los grupos de estudio ni tomando todos los datos de forma conjunta.

Al relacionar la latencia del P3 con las pruebas neuropsicológicas, encontramos una correlación negativa con el BDI-II y con el EQ-5D, y una relación positiva con el tiempo de TMT, pero ninguna de estas correlaciones es estadísticamente significativa.

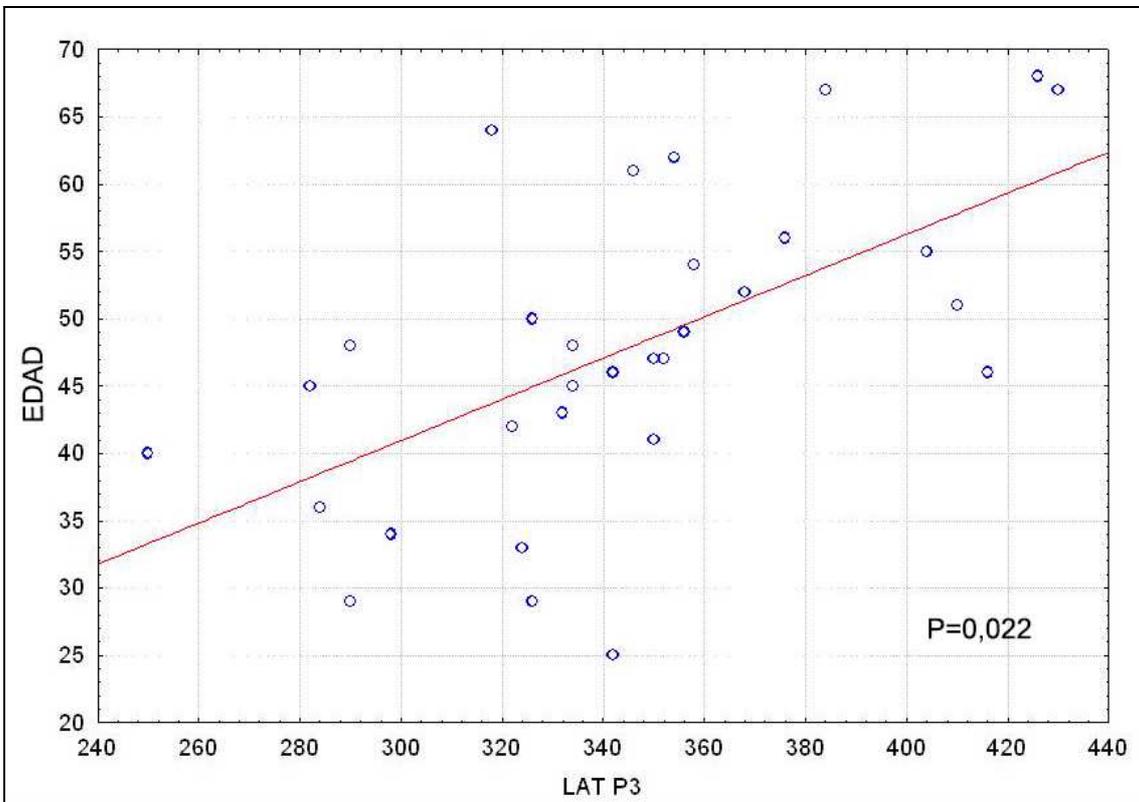
Tampoco resulta significativa la correlación entre la latencia del componente P3 y los niveles hormonales séricos, que resulta negativa en el caso de la GH y la PRL y positiva con la IGF-1, tanto al analizar a todos los individuos en conjunto como al analizar a los pacientes con acromegalia en tratamiento farmacológico. Sin embargo, si consideramos únicamente los datos correspondientes a los controles con adenoma no funcionante, encontramos que existe una correlación positiva significativa entre la latencia del P3 y la concentración de GH (correlación de Pearson 0,757;  $p=0.011$ ), de forma que a mayor concentración de GH, mayor retraso en la latencia del componente P3 (gráfica 6).

Encontramos una correlación significativa positiva (0,409;  $p=0,022$ ) entre la latencia de la P3 y la edad, es decir, que la latencia de la P3 se alarga al aumentar la edad (gráfica 7).

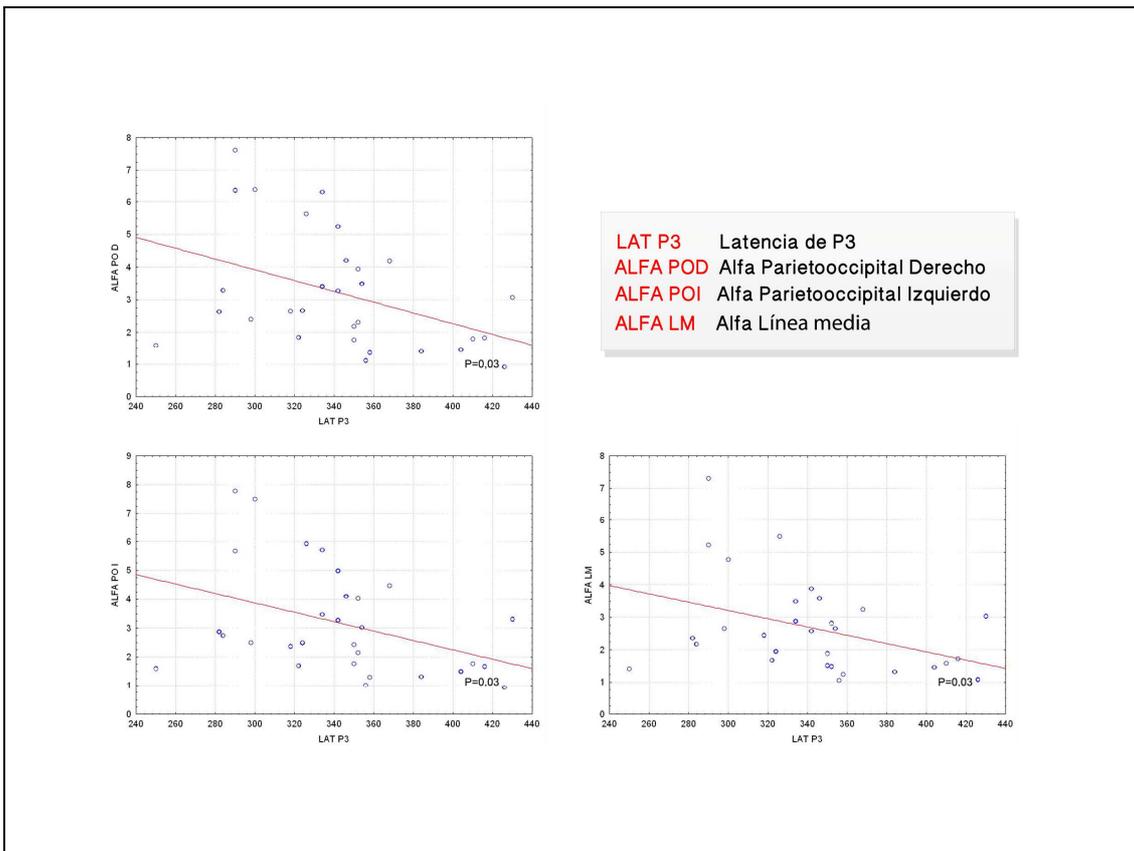
También encontramos una correlación significativa, de tipo negativo, entre la latencia del componente P3 y la potencia espectral de alfa en las regiones parietoccipitales izquierda (-0,391;  $p=0,03$ ) y derecha (-0,409;  $p=0,02$ ), centrottemporal derecha (-0,386;  $p=0,03$ ) y en línea media (-0,387;  $p=0,03$ ). Por tanto a mayor valor de latencia del P3 menor es la potencia de alfa en la línea media cortical (gráfica 8).



**Gráfica 6.** Correlación entre la latencia del componente P3 y la concentración de GH en el grupo de pacientes con adenoma no funcionante (Pearson 0,757;  $p= 0.011$ ).



**Gráfica 7.** Correlación entre la latencia de P3 y la edad (Pearson 0,409;  $p= 0.0222$ ).



**Gráfica 8.** Correlación entre la latencia del componente P3 y la potencia espectral de la banda alfa en la región parietooccipital izquierda (Pearson -0,391;  $p = 0.03$ ), en la región parietooccipital derecha (Pearson -0,386;  $p = 0.03$ ) y en la región de la línea media (Pearson -0,387;  $p = 0.03$ ).

### 5.6.B. Análisis de correlación de la amplitud del componente P3

Como ya se ha comentado, la amplitud del componente P3 tiene una correlación negativa con la latencia del mismo componente, pero de forma no significativa.

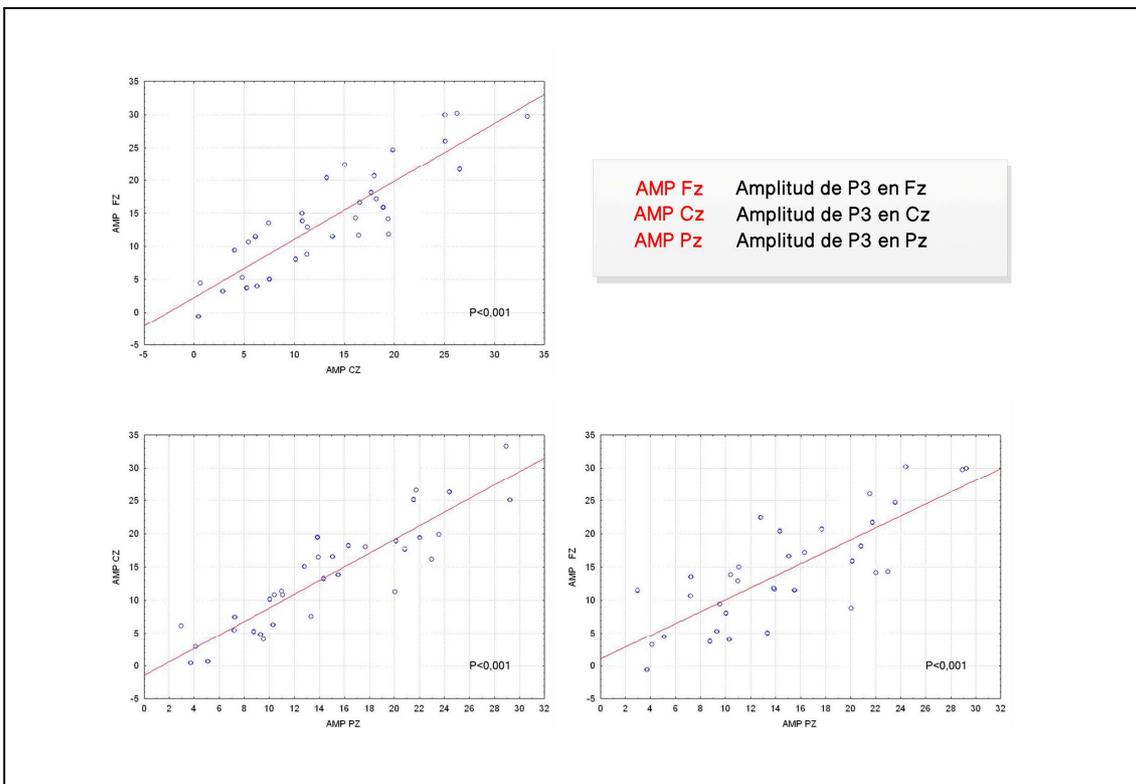
Existe una correlación positiva significativa ( $p < 0.001$ ) entre los valores de amplitud del componente P3 en cada uno de los electrodos evaluados, es decir, que a mayor amplitud en Pz, mayor amplitud en Cz y mayor amplitud en Fz (gráfica 9).

La amplitud del P3 se relaciona de forma negativa con el tiempo de ejecución del TMT-A y con el valor del BDI-II, y de forma positiva con la puntuación del EQ-5D, en los tres electrodos estudiados. Es decir, la amplitud del P3 decrece cuanto mayor es el

tiempo requerido para completar el TMT-A, peor es la percepción de salud en el EQ-5D y mayores síntomas depresivos marca el BDI-II. No obstante, ninguna de estas tendencias resultó estadísticamente positiva.

Con respecto a los niveles de hormonas en sangre, la correlación resulta positiva en los tres electrodos con la concentración de GH y de PRL (a mayor concentración de GH y PRL mayor amplitud de P3) y negativa con el nivel de IGF-I SDS (a mayor concentración de IGF-I con mayor número de desviaciones estándar con respecto a la media de su grupo de edad y sexo, menor amplitud de P3), pero de nuevo de forma no significativa.

La amplitud del P3 en los tres electrodos se relaciona de forma negativa con la edad, es decir, que la amplitud de P3 es mayor conforme más joven es el individuo, pero tampoco resulta significativa esta correlación.



**Gráfica 9.** Correlaciones entre la amplitud del componente P3 en los electrodos de estudio.

### **5.6.C. Análisis de correlación del poder espectral de las bandas delta, theta, alfa y beta.**

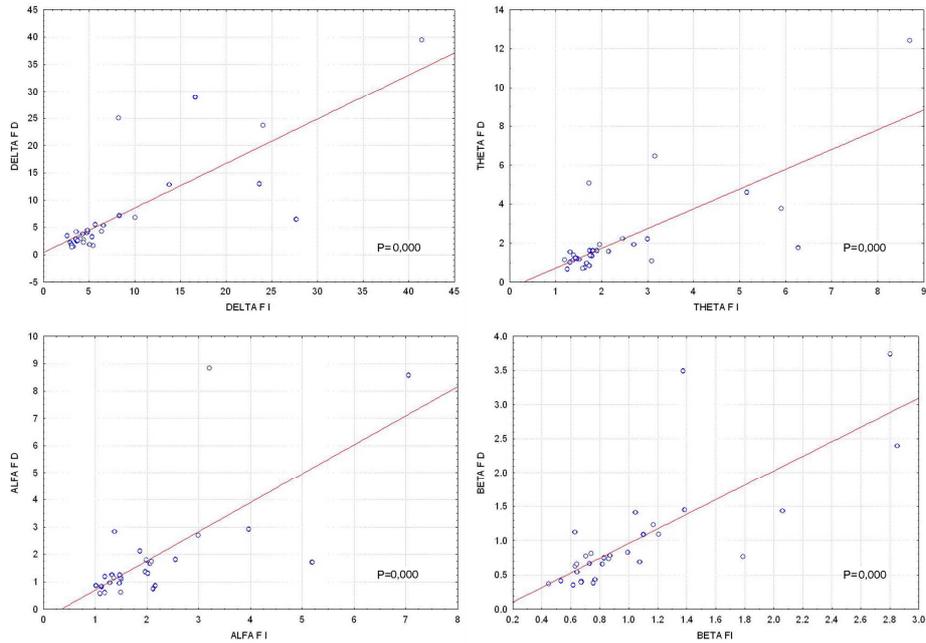
Se encuentra una correlación positiva significativa ( $p < 0.001$ ) entre el hemisferio derecho e izquierdo para todas las bandas de frecuencias en cada una de las regiones cerebrales (gráficas 10, 11 y 12).

Se encuentra una correlación negativa significativa entre la edad y la potencia espectral delta en las regiones posteriores del cerebro, es decir en las regiones centrotemporales izquierda (-0,479;  $p = 0,010$ ) y derecha (-0,403;  $p = 0,034$ ), parietooccipitales izquierda (-0,515;  $p = 0,005$ ) y derecha (-0,427;  $p = 0,023$ ) y en la línea media (-0,461;  $p = 0,014$ ). Esto quiere decir que en los sujetos de mayor edad se observa una potencia espectral delta menor en esas áreas cerebrales (gráfica 13).

El nivel sérico de IGF-I se relaciona positivamente de forma significativa con la potencia de la banda beta en las regiones anteriores cerebrales: frontal izquierda (0,546;  $p = 0,010$ ), frontal derecha (0,459;  $p = 0,036$ ), centrotemporal izquierda (0,486;  $p = 0,025$ ) y centrotemporal derecha (0,483;  $p = 0,026$ ). Por tanto se registra una mayor potencia de beta en regiones anteriores cuanto mayor sea la concentración sérica de IGF-I (gráfica 14).

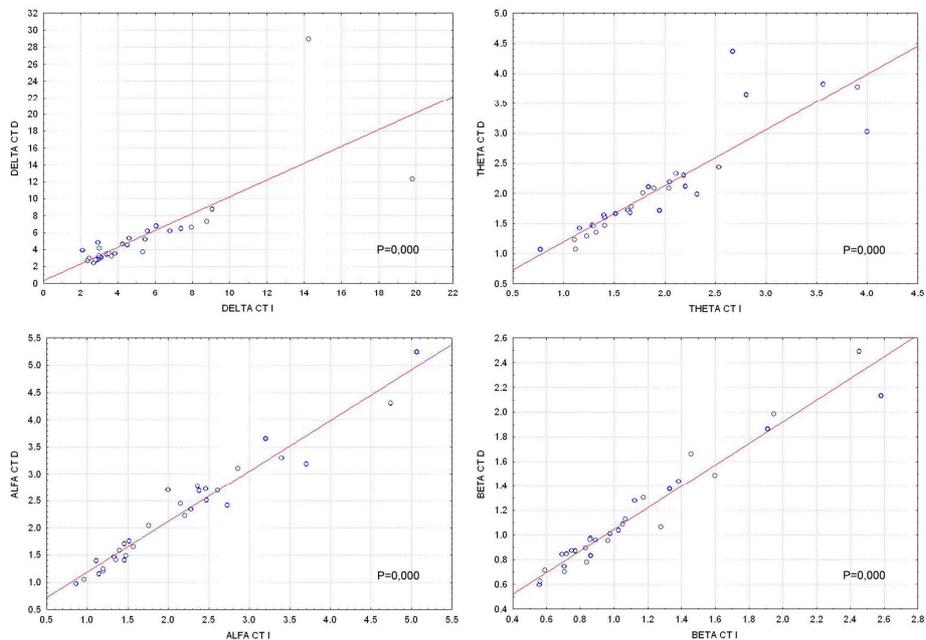
La puntuación en el test BDI-II muestra una correlación positiva significativa con la potencia delta en las regiones parietooccipitales izquierda (0,484;  $p = 0,019$ ) y derecha (0,431;  $p = 0,040$ ) y centrotemporal izquierda (0,505;  $p = 0,014$ ). También muestra correlación significativa positiva con la potencia del espectro theta en región centrotemporal izquierda (0,425;  $p = 0,043$ ) y con la potencia del espectro alfa en región centrotemporal izquierda (0,431;  $p = 0,040$ ). Estos datos indican que conforme aumentan los síntomas depresivos, se incrementa el voltaje de la banda delta en ambas regiones posteriores y de delta, theta y alfa en la región centrotemporal izquierda (gráfica 15).

## Región Frontal



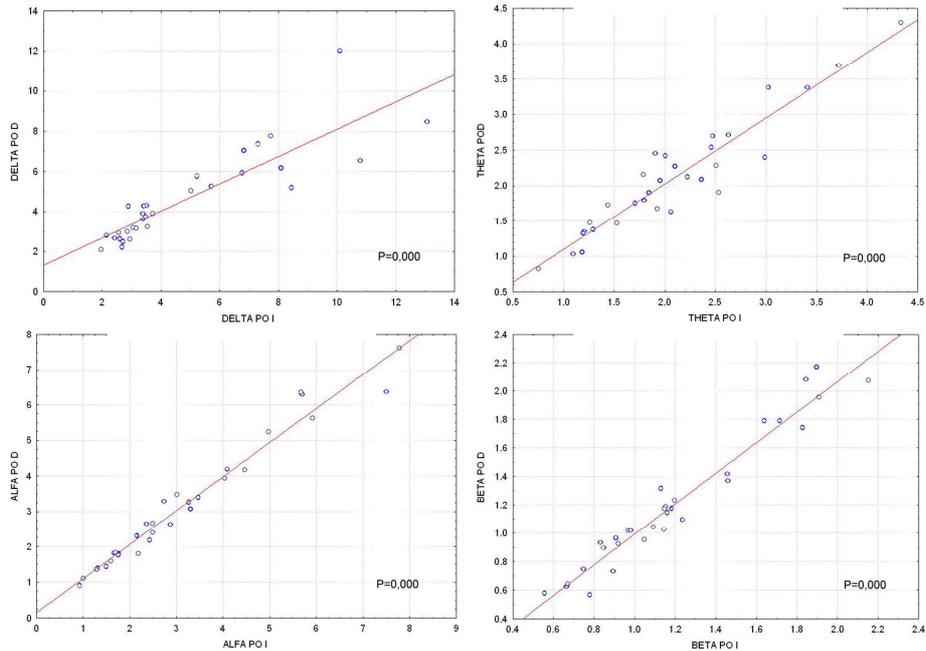
**Gráfica 10.** Correlación positiva entre los hemisferios izquierdo y derecho de las distintas bandas espectrales del EEG en región frontal ( $p < 0,0001$ ).

## Región Centrotemporal

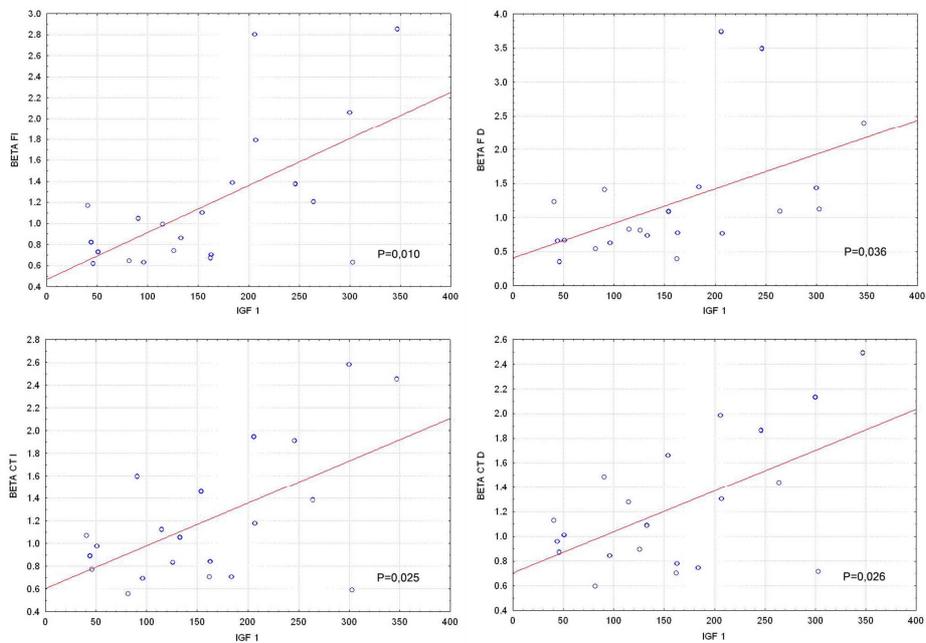


**Gráfica 11.** Correlación positiva entre los hemisferios izquierdo y derecho de las distintas bandas espectrales del EEG en región centrotemporal ( $p < 0,0001$ ).

## Región Parietooccipital

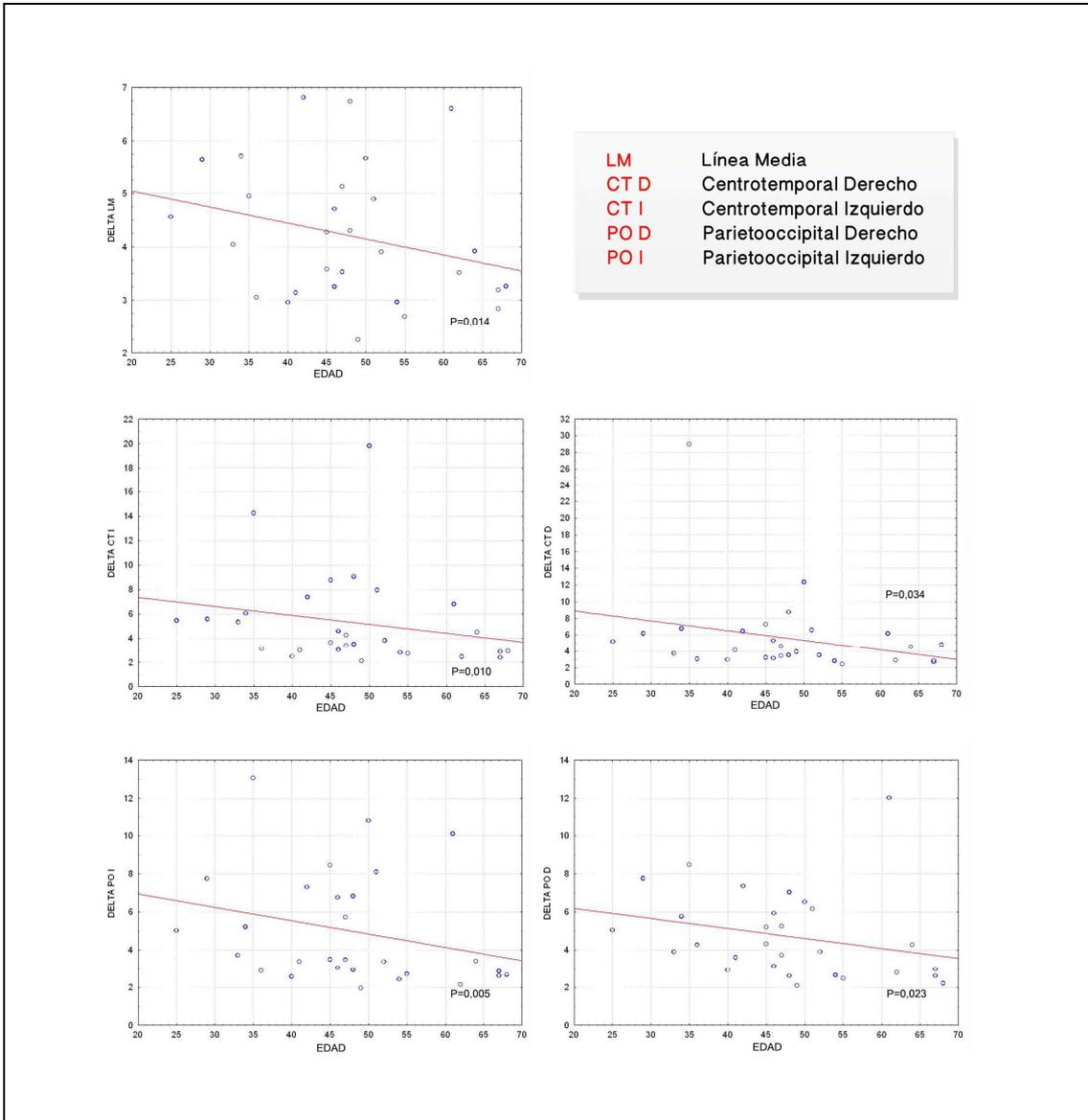


**Gráfica 12.** Correlación positiva entre los hemisferios izquierdo y derecho de las distintas bandas espectrales del EEG en región parietooccipital ( $p < 0,0001$ ).

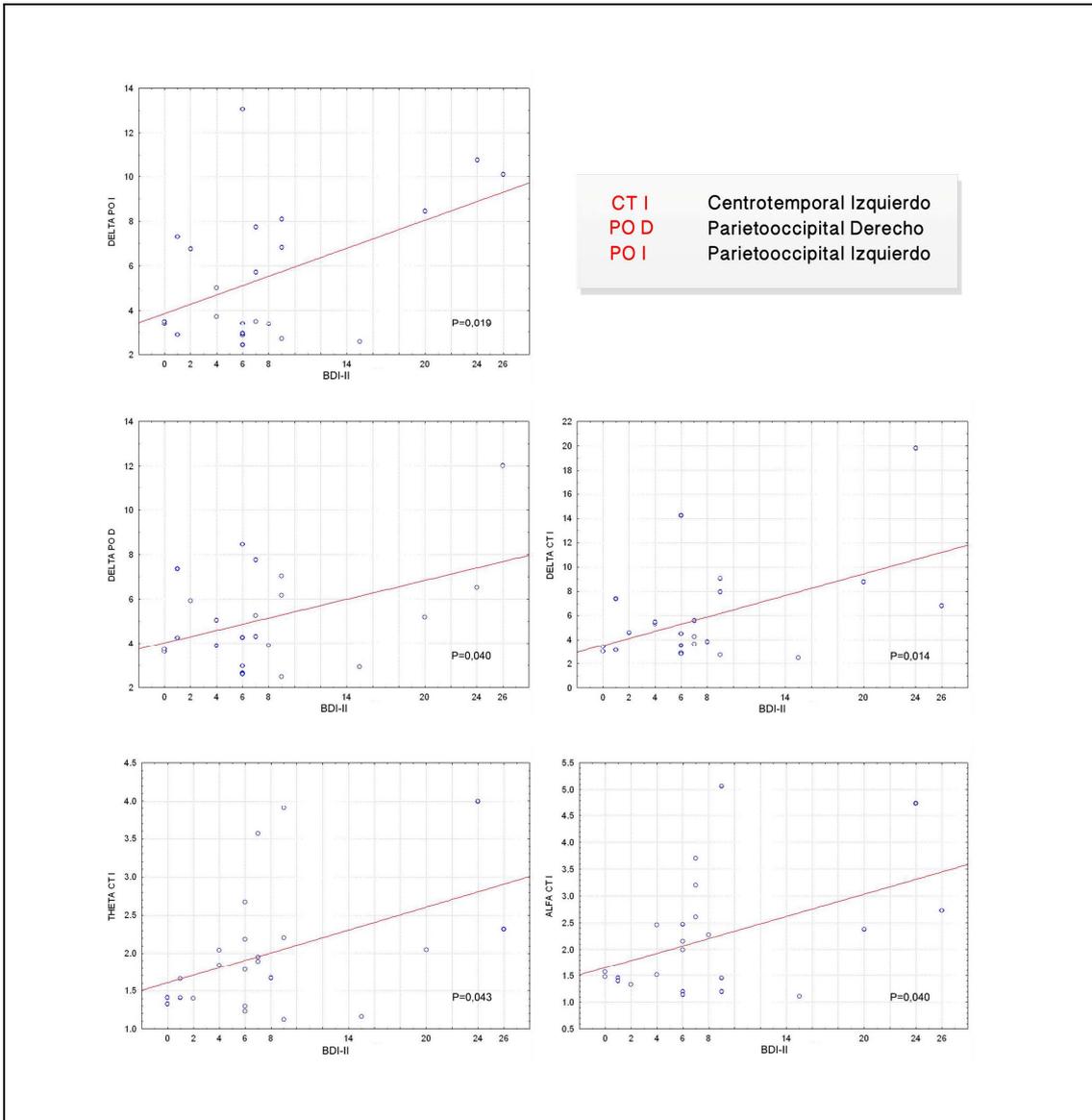


**Gráfica 14.** Correlaciones de la concentración sérica de IGF-I y la potencia espectral de la banda beta en

las regiones frontal izquierda (Pearson 0,546;  $p=0,010$ ), centrot temporal derecha (0,483;  $p=0,026$ ), centrot temporal izquierda (0,486,  $p=0,025$ ) y frontal derecha (0,459;  $p= 0,036$ ).



**Gráfica 13.** Correlación entre la edad y la potencia del espectro delta en las regiones parietoccipital izquierda (Pearson -0,515;  $p=0,005$ ), centrot temporal derecha (-0,403;  $p=0,034$ ), centrot temporal izquierda (-0,479;  $p=0,01$ ), línea media (-0,483;  $p=0,023$ ) y parietoccipital derecha (-0,427;  $p=0,023$ ).



**Gráfica 15.** Correlaciones entre el BDI-II y la potencia del espectro delta en regiones centrotemporal izquierda (Pearson 0,505;  $p=0,014$ ), parietooccipital derecha (0,431;  $p=0,040$ ) y parietooccipital izquierda (0,484;  $p=0,019$ ), entre el BDI-II y la potencia del espectro de frecuencias alfa en la región centrotemporal izquierda (índice de Pearson 0,431;  $p=0,040$ ) y entre el BDI-II y la potencia del espectro de frecuencias theta en la región centrotemporal izquierda (Índice de Pearson 0,425;  $p=0,043$ ).

#### **5.6.D. Análisis de correlación del poder espectral de la banda 95-105Hz.**

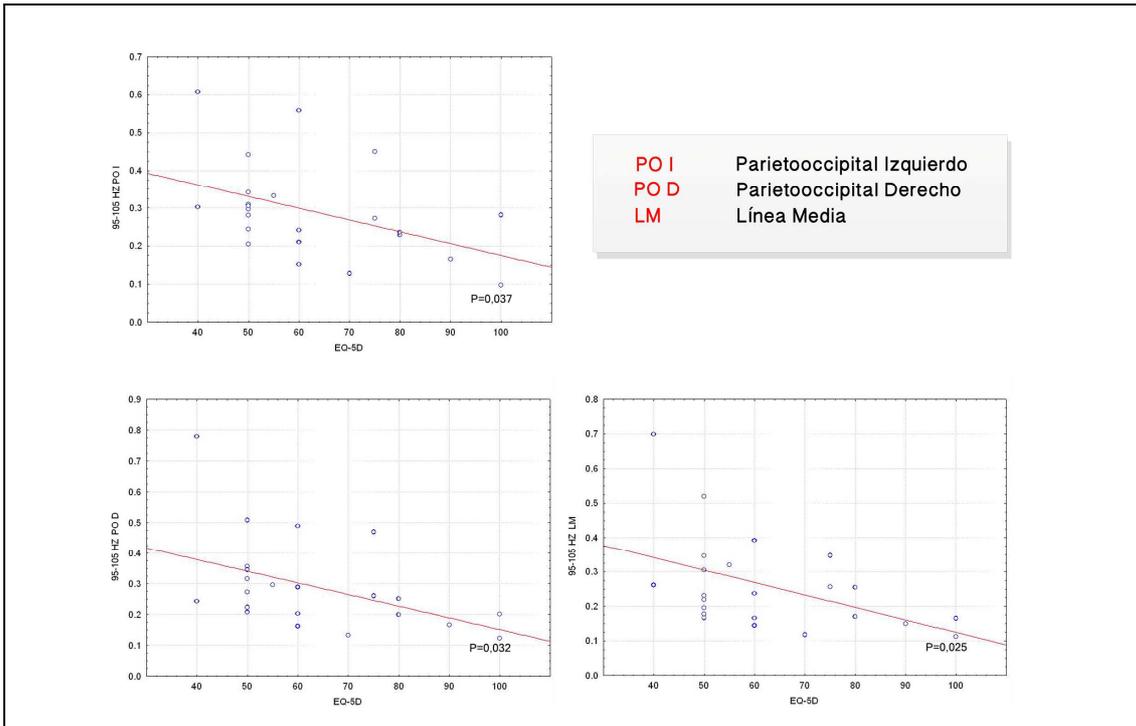
En esta banda de frecuencias también se encuentra una correlación positiva significativa interhemisférica en todas las regiones cerebrales en ambos grupos ( $p < 0,001$ ).

Como ya se ha comentado anteriormente, hay una correlación significativa negativa entre la amplitud del componente P3 en el electrodo Pz y la potencia de la banda 95-105Hz en las regiones frontales izquierda (-0,361;  $p=0,050$ ) y derecha (-0,415;  $p=0,023$ ) y en la región centrotemporal derecha (-0,398;  $p=0,029$ ); y entre la amplitud del potencial P3 en Fz y la banda 95-105Hz en la región centrotemporal derecha (-0,374;  $p=0,042$ ).

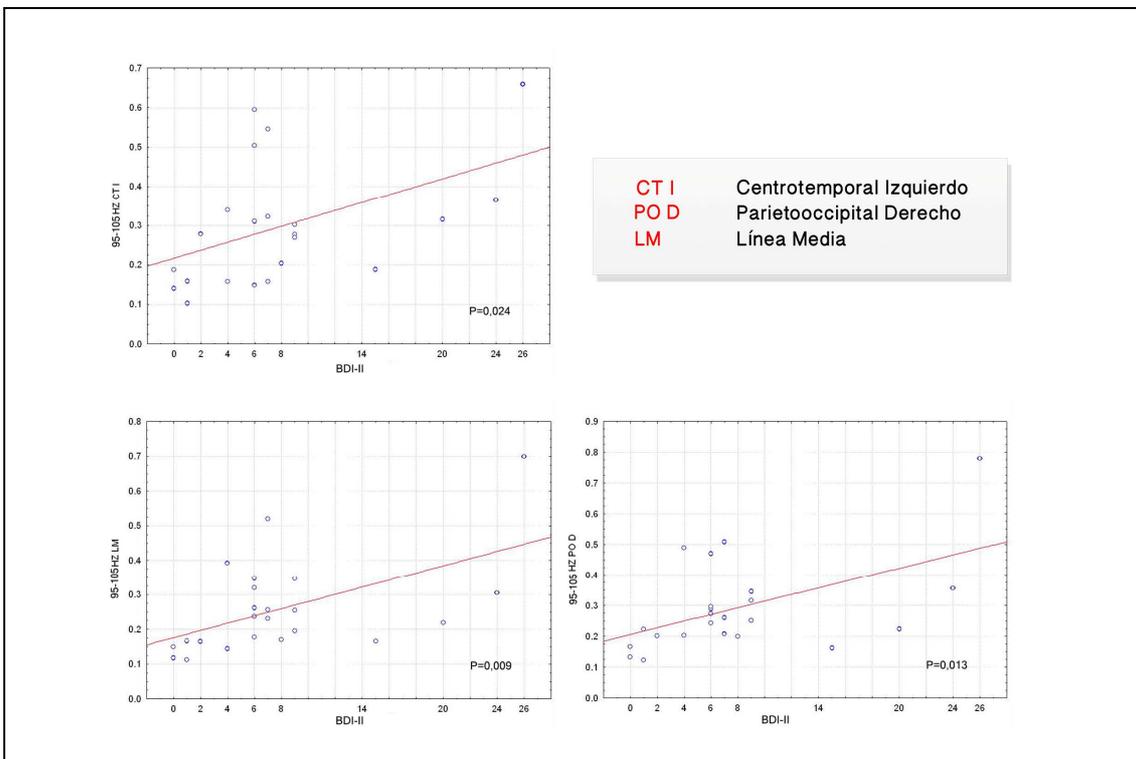
La puntuación del EQ-5D se relaciona de forma negativa significativamente con la potencia de esta banda de frecuencias en el cuadrante posterior, concretamente en la región parietooccipital izquierda (-0,437;  $p=0,037$ ) y derecha (-0,447;  $p=0,032$ ) y en la línea media (-0,466;  $p=0,025$ ) (gráfica 16).

Y la puntuación del BDI-II se relaciona significativamente de forma positiva con la potencia espectral de esta banda en región centrotemporal izquierda (0,469;  $p=0,024$ ), en la línea media (0,535;  $p=0,009$ ) y en la región parietooccipital derecha (0,508;  $p=0,013$ ) (gráfica 17).

Por tanto, se observa que el incremento en la potencia de la banda 95-105Hz se relaciona con una disminución de la calidad de vida y un aumento de la sintomatología depresiva.



**Gráfica 16.** Correlación entre la puntuación en el EQ-5D y la potencia espectral 95-105Hz en las regiones parietooccipital izquierda (Índice de Pearson -0,437;  $p=0,037$ ), línea media (-0,447;  $p=0,032$ ) y parietooccipital derecha (-0,447;  $p=0,032$ ).



**Gráfica 17.** Correlación entre la puntuación en el BDI-II y la potencia del espectro 95- 105Hz en las regiones centrottemporal izquierda (Índice de Pearson 0,469;  $p=0,024$ ), línea media (0,535;  $p=0,009$ ) y parietooccipital derecha (0,508;  $p=0,013$ ).

### **5.6.E. Análisis de correlación de las pruebas neuropsicológicas.**

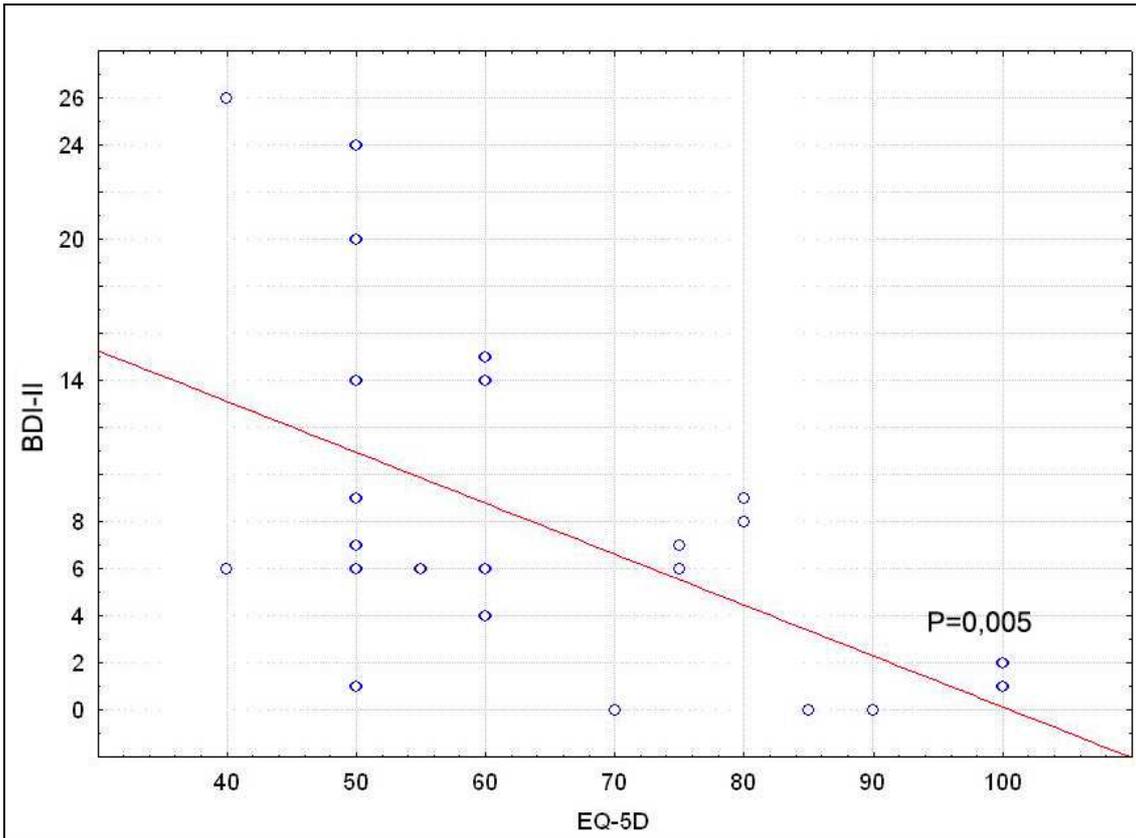
Ya se ha comentado en apartados anteriores las correlaciones existentes entre las distintas pruebas neuropsicológicas y las variables neurofisiológicas del componente P3 y del análisis espectral, pero aún no nos hemos referido a las correlaciones de los distintos tests neuropsicológicos entre sí ni con las determinaciones séricas hormonales.

Hay una correlación negativa significativa entre el BDI-II y el EQ-5D (-0,536;  $p=0,005$ ). Se observa por tanto que un incremento en la sintomatología depresiva se asocia con un decremento en la calidad de vida percibida (gráfica 18).

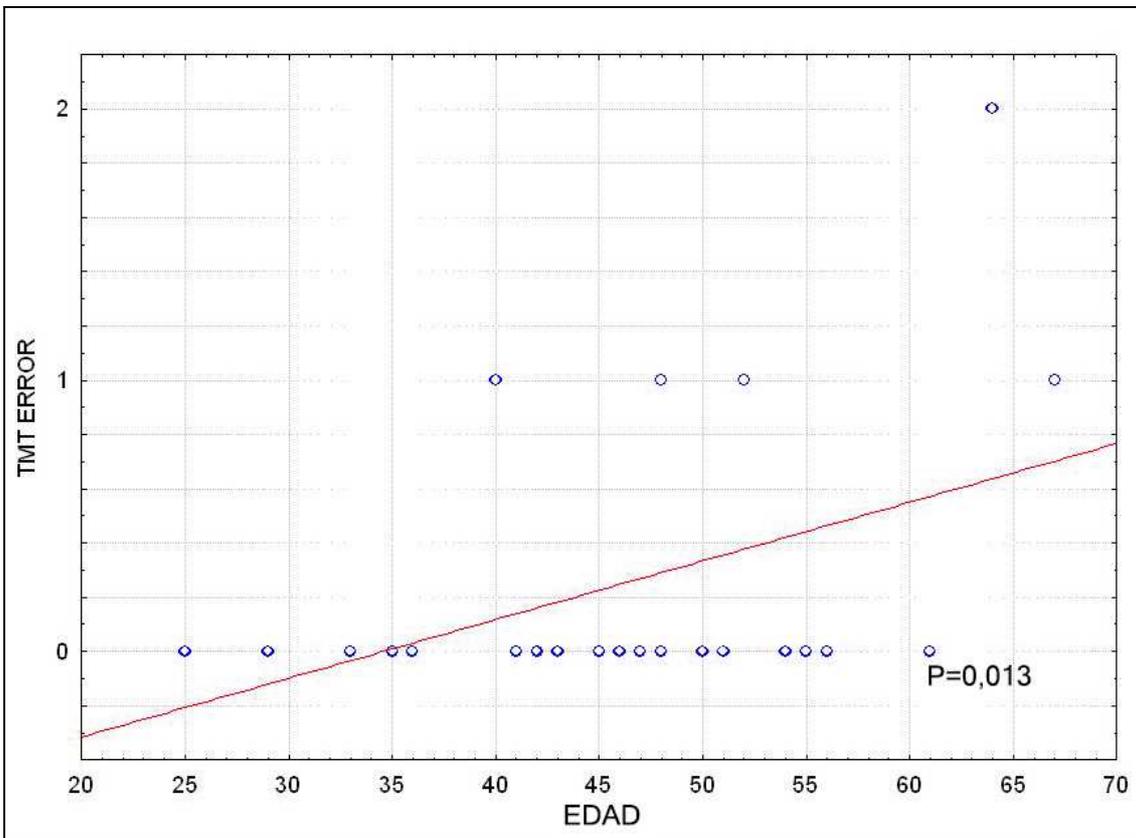
También hay una correlación significativa, pero en este caso positiva, entre la edad y el número de errores en el TMT-A (0,512;  $p=0,013$ ) (Gráfica 19). La edad también se correlaciona de forma positiva con el tiempo de resolución de TMT-A y el BDI-II y de forma negativa con la valoración de EQ-5D, pero en estos casos de forma no significativa. Esto significa que existe una relación entre el incremento de la edad y peores resultados en las pruebas neuropsicológicas EQ-5D y TMT-A, si bien no se ha encontrado resultados estadísticamente significativos salvo en el caso del número de errores cometidos en la ejecución del TMT-A.

El AcroQoL tiene una correlación positiva con los niveles de GH y de IGF-1 y también con la edad, es decir, que la calidad de vida se puntúa peor en los casos con mayor concentración de IGF-I y GH, pero en ningún caso esta correlación es significativa estadísticamente.

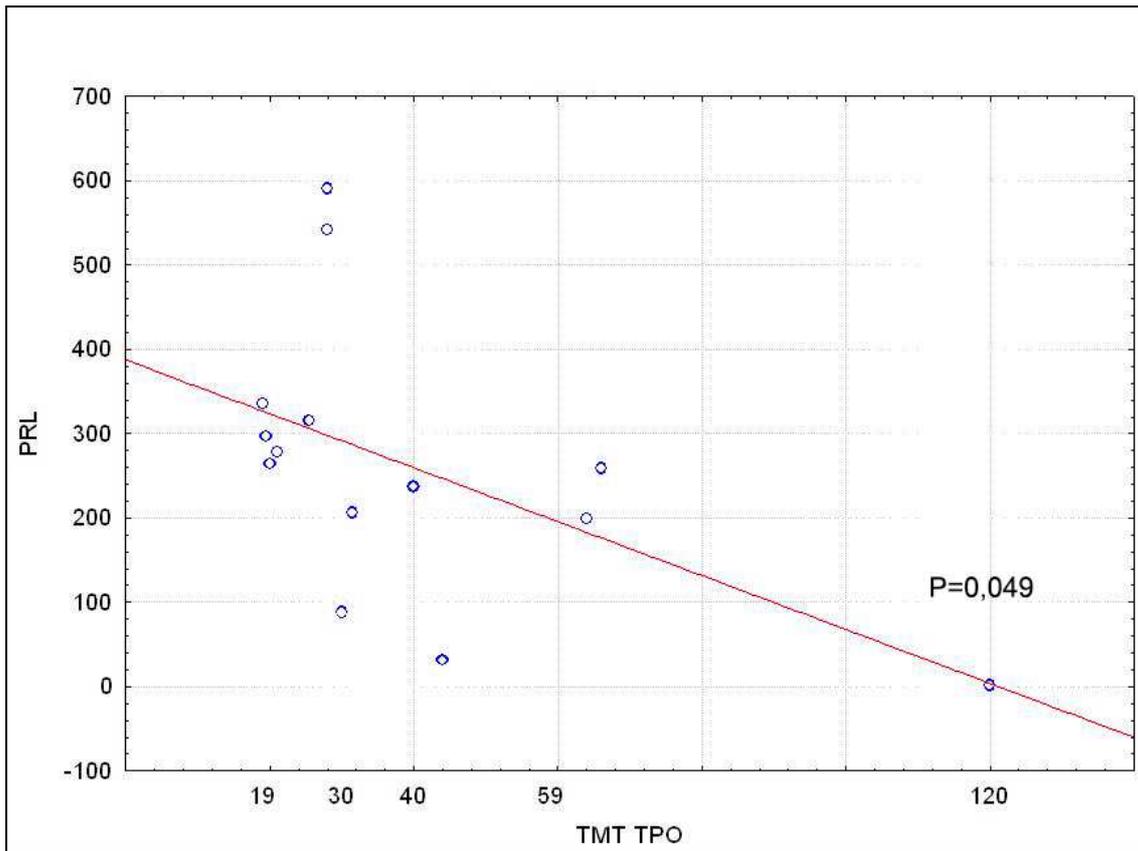
Existe una correlación negativa significativa entre el tiempo de resolución del TMT y los niveles séricos de PRL (-0,535;  $p=0,049$ ), por lo que las mayores concentraciones séricas de PRL se asocian a mejores resultados en la prueba de evaluación cognitiva TMT-A (gráfica 20).



Gráfica 18. Correlación el BDI-II y el test EQ-5D (Índice de Pearson -0,0536; p=0,005).



Gráfica 19. Correlación entre el número de errores cometidos en el TMT-A (TMT ERROR) y la edad (índice de Pearson 0,512; p=0,013).



**Gráfica 20.** Correlación entre el tiempo empleado para resolver el TMT-A (TMT TPO) y la concentración sérica de PRL (índice de Pearson -0,0535;  $p=0,049$ ).

## **6. Discusión.**

# 6. Discusión.

## 6.1. El componente P3.

### 6.1.A ¿La exposición a niveles elevados de GH y/o IGF-I produce alteración del componente P3?

Nuestros resultados no muestran diferencias significativas en la latencia y la amplitud del componente P3 entre los dos grupos de estudio.

En multitud de estudios, se han constatado las alteraciones en la latencia del componente P3 (incremento de la latencia) y en la amplitud del P3 (decremento de la amplitud) en pacientes con disfunción cognitiva (Anderer et al., 2003; Juckel et al., 2008a; Triantafyllou et al. 1997). Estudios previos han puesto de manifiesto que la amplitud del P3 se relaciona con la actualización del contenido de la memoria de trabajo (toma de decisiones y procesamiento de la memoria), y que la latencia del P3 se relaciona con la velocidad de la evaluación del estímulo (duración del proceso de evaluación ante un evento o estímulo), y que una amplitud baja y una latencia alargada en el componente P3 representan la alteración de estos componentes tan relevantes de la función cognitiva (Goodin et al., 1994; Magliero et al., 1984; Nulsen et al. 2010; Polich, 2000; Polich, 2007 Verleger, 1997).

Nuestro estudio no muestra diferencias significativas de latencia ni de amplitud del componente P3 entre los pacientes acromegálicos en tratamiento con pegvisomant y los individuos con tumores hipofisarios no secretores. Esto significa que las funciones cognitivas de memoria de trabajo y de velocidad de procesamiento son similares en ambos grupos, y que estas funciones, por tanto, no se alteran debido a la exposición a

concentraciones elevadas de GH. El presente trabajo muestra una limitación importante, pues no cuenta con un grupo de individuos sanos para comparar los valores del componente P3. Por tanto, se plantea la incógnita de si ambos grupos de nuestro estudio tienen estas funciones cognitivas igualmente alteradas, o si por el contrario no las tienen alteradas ninguno de ellos. Serán necesarios estudios con este objetivo.

Considerando los valores de latencia y amplitud del componente P3 en individuos normales descritos por otros autores, los valores medios obtenidos en nuestros dos grupos se encuentran dentro de los rangos normales (Fernández-Lastra et al., 2001; Goodin et al., 1978)

Solo existe un estudio anterior al nuestro en el que se estudia el componente P3 en pacientes acromegálicos (Tanriverdi et al., 2009). Ellos concluyeron que los pacientes acromegálicos tienen una amplitud disminuida con respecto a individuos normales y a individuos con deficiencia de GH, mientras que la latencia del P3 era igual en los acromegálicos y los sujetos sanos y alargada en los pacientes con déficit de GH. También encontraron una correlación negativa significativa entre los niveles de IGF-I y la amplitud del potencial P3, concluyendo que el exceso de IGF-I se asociaba con la disfunción cognitiva en los pacientes acromegálicos.

Asumiendo los valores de P3 observados por Tanriverdi et al. (2009) y extrapolándolos a nuestros datos, podríamos considerar que tanto los pacientes acromegálicos como los individuos con tumores hipofisarios no funcionantes tienen una amplitud de P3 disminuida con una latencia normal.

Sin embargo, nuestros resultados muestran un valor de IGF-I SDS significativamente mayor ( $p=0,011$ ) en los pacientes acromegálicos que en los pacientes con adenoma no funcionante, por lo que, si la concentración de IGF-I estuviese relacionada con la amplitud del potencial, como concluyeron estos investigadores, cabría esperar una diferencia en la amplitud del componente P3 entre nuestros dos grupos, resultado que no encontramos en el presente trabajo.

Por otro lado, nuestros resultados también muestran una correlación negativa entre los niveles de IGF-I SDS y la amplitud del componente P3, pero en nuestra serie ésta no resulta estadísticamente significativa.

Por tanto no podemos confirmar los hallazgos del grupo de Tanriverdi ni su hipótesis de que las cifras altas de IGF-I se asocian al deterioro cognitivo de los acromegálicos.

El estudio de Tanriverdi et al. (2009) muestra algunas limitaciones. En primer lugar compara la amplitud del potencial P3 de los acromegálicos con sujetos normales y con sujetos con déficit de GH. Se trata por tanto de tres grupos con características etiológicas y clínicas muy diversas entre sí, por lo que la diferencia en los resultados podría ser debida a múltiples factores, y tal vez la correlación con las cifras de IGF-I fue casual.

En segundo lugar, no describe si los pacientes acromegálicos que evaluaron recibían algún tipo de tratamiento o no. Teniendo en cuenta la concentración media de IGF-I de su serie,  $742 \pm 272$  ng/ml, es posible que sus pacientes no recibieran tratamiento. Nuestra serie de acromegálicos está en tratamiento con pegvisomant, que es un antagonista de los receptores de GH que consigue disminuir los niveles de IGF-I aunque no modifica los niveles de GH. De hecho, la concentración media de IGF-I en nuestro grupo de pacientes es de  $232.62 \pm 99.68$  ng/ml. Si considerásemos válidas las conclusiones del grupo de Tanriverdi sobre la concentración de IGF-I y la amplitud del P3, y asumiésemos que sus pacientes no estaban tratados, una posibilidad sería que el pegvisomant en nuestros pacientes hubiese logrado reducir los niveles de IGF-I hasta normalizar la amplitud del potencial P3. Sin embargo, esto no explicaría el hecho de que nuestros resultados no encuentran diferencias significativas en la amplitud del componente P3 entre nuestros dos grupos, a pesar de que los acromegálicos tienen una concentración de IGF-I por edad y sexo significativamente mayor que los controles. Por tanto no podemos concluir que la exposición a cifras altas de IGF-I sea responsable de la alteración del potencial evocado P3.

Nuestros resultados de amplitud del componente P3 plantean otro aspecto novedoso con respecto a la acromegalia. Frodl et al. (2001) encontraron una correlación negativa significativa entre la amplitud del P3 y el grosor del cráneo a nivel parietotemporal en individuos sanos. Los pacientes con acromegalia muestran un crecimiento generalizado del cráneo, siendo su máxima expresión en la mandíbula (Dostalova et al., 2003). Según esto, cabría esperar que nuestros pacientes con acromegalia tuviesen una amplitud menor que nuestro grupo control sin acromegalia, pero no es así. Es posible, por tanto, que el espesor del cráneo en región parietotemporal no se vea afectado en individuos con acromegalia, o bien que el descenso de las cifras de IGF-I por el tratamiento con pegvisomant consiga reducir el crecimiento óseo del cráneo. Sería necesario considerar el grosor del cráneo en futuros estudios.

Con respecto a la latencia del P3, nuestros resultados no encuentran diferencias entre los dos grupos. Volviendo a hacer referencia al único estudio publicado anteriormente que evalúa el potencial evocado P3 en población con acromegalia, Tanriverdi et al. (2009) encontraron que la latencia del P3 no era diferente en acromegálicos y sujetos normales, y concluyeron por tanto que los niveles altos de GH e IGF-I no producían alteración en la latencia del P3. Nuestros resultados concuerdan con esta afirmación, pues tampoco encontramos diferencias en cuanto a la amplitud del potencial entre nuestros dos grupos.

Los resultados analizados mostraron una correlación significativa positiva entre la latencia del P3 y la concentración de GH, pero solo en el grupo de individuos con adenoma no funcionante. Esta correlación no resulta significativa en el grupo de acromegálicos controlados con pegvisomant ni tampoco al considerar a todos los individuos conjuntamente. Este hallazgo no está descrito anteriormente en la literatura, y plantea varias posibilidades. En primer lugar, teniendo en cuenta que no existen diferencias en los valores de latencia de nuestros dos grupos y que, en cambio, el grupo de acromegálicos con pegvisomant tiene cifras de GH significativamente mayores que el grupo con adenomas no funcionantes, una hipótesis podría ser que las cifras de GH se relacionan con un alargamiento de la latencia del P3 hasta un

determinado nivel, y después se pierde la relación lineal. Esto explicaría por qué la correlación no resulta significativa en el grupo con cifras elevadas de GH. Sin embargo, por otro lado, no debemos olvidar que la GH es una hormona que se segrega de forma episódica y que tiene vida media corta. En este estudio se han tomado las muestras sanguíneas en ayunas y a primera hora de la mañana tras un sueño nocturno reparador de todos los participantes, para tratar de evitar en la medida de lo posible un posible error en la medida, pero no obstante, este sesgo es posible, y en ese caso la correlación significativa en el grupo de individuos con adenomas no secretores podría no ser válida.

### **6.1.B. El efecto de la edad en el potencial evocado P3.**

El presente estudio muestra una correlación significativa positiva entre la edad y la latencia del P3. También se observa una correlación negativa entre la edad y la amplitud del P3, pero no significativa.

El efecto de la edad en el potencial evocado P3 no está del todo claro en individuos sanos: existen estudios anteriores que han sugerido que la edad prolonga la latencia del componente P3 (Polich et al., 1985;). Otros encuentran que la edad produce una disminución de la amplitud (Gilmore, 1995; Polich, 1991, 2007). Y otros describen que la edad produce tanto un alargamiento de la latencia del P3 como un decremento de su amplitud (Juckel et al., 2012; Kügler et al., 1993). Sin embargo, también existen estudios que encuentran que la edad tiene efectos sobre la amplitud del P3 pero no en su latencia (Juckel et al., 2008b) y también otros que no encuentran un efecto significativo (Hillman et al., 2002; Looren de Jong et al., 1989).

Nuestros resultados coinciden parcialmente con las conclusiones de los estudios previos. Parece altamente probable que la edad se relacione con alteraciones en los valores de los potenciales. En nuestra serie se constata un alargamiento de la latencia del P3 de forma pareja al incremento de la edad, sin efectos evidentes sobre la amplitud del potencial. Sin embargo, nuestros pacientes no son individuos sanos sino que ambos grupos presentan antecedentes de un tumor cerebral y uno de los grupos,

además, acromegalia, sin olvidar posibles factores correlacionados como pueden ser el efecto de los fármacos, o una mala calidad de vida, un bajo estado de ánimo o una mala percepción de salud. Es posible que las discrepancias en los estudios anteriormente citados, que evalúan los efectos de la edad en individuos sanos en los valores del componente P3, se deban a distintos factores que también puedan modular de una u otra forma la función cognitiva, que sean difíciles de separar del proceso de envejecimiento, y que no se han tenido en cuenta. Futuros estudios deben tomar en consideración estas variables.

### **6.1.C. La relación entre la latencia del P3 y el poder espectral alfa.**

En apartados posteriores se comentarán los resultados obtenidos del análisis espectral del EEG en los grupos de estudio.

Sin embargo, se tratará en este momento la correlación negativa significativa que ha evidenciado este trabajo entre la latencia del P3 y el poder de la banda alfa en las regiones parietoccipitales y en línea media. Esto significa que a mayor poder del espectro alfa en las regiones posteriores del encéfalo, menor es la latencia del P3.

Como ya se ha comentado, el alargamiento de la latencia del P3 se relaciona con una disfunción cognitiva, especialmente relacionada con procesos mnémicos y de velocidad de procesamiento (Goodin et al., 1994; Magliero et al., 1984; Nulsen et al., 2010; Polich, 2000, 2007; Verleger, 1997).

Por otro lado, en la literatura también se ha evidenciado que el análisis espectral del EEG en los sujetos con deterioro cognitivo leve presenta un incremento de la actividad en las bandas de frecuencias lentas (delta y theta) fundamentalmente en regiones frontotemporales (Grunwald et al., 2001; Rodríguez-Valdes et al., 2008; Zappoli et al. 1995). También se ha descrito una disminución en la potencia del espectro alfa en las áreas occipital, temporal y límbica en pacientes con deterioro cognitivo leve y en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer (Babiloni et al., 2006; Jelic et al., 1997; Lehtovirta et al., 1955, 1996, 2000). Estos autores

encuentran que las alteraciones espectrales en las bandas de frecuencia theta y alfa de los pacientes con deterioro cognitivo están a medio camino entre el espectro de los sujetos normales y el de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, sugiriendo que el seguimiento de la reducción de la actividad de los generadores de la frecuencia alfa en las regiones occipital, temporal y límbica, y de incremento de la actividad theta en regiones frontales puede ser importante en la evaluación de sujetos con deterioro cognitivo leve y su posterior conversión o no en enfermedad de Alzheimer.

Por tanto, tanto el alargamiento de la latencia del P3 como la reducción del poder espectral de alfa en los cuadrantes posteriores del encéfalo están relacionados con la alteración de la función cognitiva. Sin embargo, existen pocos trabajos en la literatura revisada en los que se relacionen ambas variables neurofisiológicas. Los resultados encontrados muestran una relación entre el alargamiento de la latencia del P3 y la reducción de la potencia alfa en región parietooccipital y en línea media. No se encontraron relaciones significativas entre otros aspectos neurofisiológicos asociados a la alteración cognitiva, como son la reducción en la amplitud del P3 o el incremento de la actividad lenta en regiones anteriores cerebrales, lo que sugiere que los mismos mecanismos generadores de la actividad alfa parietooccipital pueden ser los responsables de determinar la latencia del P3.

Como acabamos de mencionar, existen pocos trabajos en la literatura revisada que establezcan asociaciones entre el potencial evocado cognitivo P3 y el análisis espectral del EEG. Amodio et al. (2005) y Davies et al. (1991) evaluaron el componente P3 y el poder espectral del EEG en pacientes con encefalopatía hepática, encontrando relaciones entre ambas señales similares a las nuestras, es decir, que el desarrollo de la encefalopatía produce progresivas alteraciones en la latencia del P3 y en el análisis espectral. Por el contrario, Jung et al. (2011) realizó ambas pruebas neurofisiológicas en un grupo de pacientes con síndrome de piernas inquietas y encontraron una asociación entre el nivel de somnolencia y las alteraciones en el análisis espectral del EEG y del P3, pero en esta ocasión hallaron tanto alargamiento de la latencia del potencial evocado como decremento de su amplitud. De Quesada-Martínez (2007) también ha descrito un P3 con latencia alargada y amplitud disminuida asociado a una

menor poder espectral alfa en varones alcohólicos. Además, Kececi y Degirmenci (2008) realizaron ambas exploraciones a pacientes con anemia ferropénica antes y después de tratamiento, encontrando que tras la corrección del hemograma los pacientes mostraban acortamiento de la latencia del P3 en regiones frontal, parietal y central, e incremento de la amplitud del P3 en región parietal; pero no encontraron diferencias pre y postratamiento en el análisis espectral. Serán necesarios, por lo tanto, más estudios que evalúen tanto el análisis espectral del EEG como el potencial evocado P3, para aportar mayor conocimiento sobre la fisiología de la electrogénesis cerebral.

## **6.2. El análisis espectral del EEG.**

### **6.2.A. El efecto de la GH en el análisis espectral del EEG.**

En los últimos años se ha tratado de caracterizar el EEG asociado con el deterioro de la función cognitiva. Se ha encontrado que los sujetos con deterioro cognitivo leve presentan un incremento en la potencia theta (Jelic et al., 1996; Zappoli et al., 1995) y una disminución en la potencia alfa (Huang et al., 2000; Zappoli et al., 1995) con respecto a los sujetos normales, y a su vez, que estos parámetros del análisis espectral son de mayor magnitud en los pacientes con deterioro cognitivo severo que en casos de deterioro cognitivo leve (Elmstahl et al., 1997; Huang et al., 2000; Jelic et al., 2000).

En nuestro trabajo no se evidencian diferencias significativas en la potencia de los espectros de las cuatro frecuencias esenciales entre los pacientes con acromegalia en tratamiento con Pegvisomant y los controles con adenomas no funcionantes.

En trabajos anteriormente publicados por nuestro grupo, se demostró que el poder espectral del EEG de los pacientes con acromegalia tiene reducida la actividad rápida electrofisiológica, comparado con el de los individuos sanos, reflejado por una potencia reducida de las bandas alfa, beta y gamma, durante un estado de reposo en vigilia (León-Carrión et al., 2010; Martín-Rodríguez et al., 2013). La actividad rápida electroencefalográfica refleja la integridad de la corteza cerebral (Steriade et al., 1996), y su atenuación, como ya se ha comentado varias veces en la exposición de esta tesis doctoral se ha asociado a determinadas condiciones neurológicas como la enfermedad de Alzheimer (Elmstahl et al., 1997; Huang et al., 2000; Jelic et al., 2000) o el traumatismo craneoencefálico (Thatcher et al., 1989).

Nuestro grupo encontró que los pacientes acromegálicos tienen disminuida la potencia de la actividad rápida en las regiones prefrontal y centrottemporal frente a individuos sanos. Estas estructuras cerebrales son importantes en determinadas funciones cognitivas, específicamente en la función ejecutiva y la memoria (Blumenfeld y Ranganath, 2006; Zola-Morgan y Squire, 1993). Estas alteraciones en el

espectro de frecuencias se encontraron tanto en los individuos diagnosticados de novo de acromegalia, que no habían recibido ningún tratamiento, como en los pacientes que habían sido sometidos con éxito a resección quirúrgica del adenoma secretor de GH (pacientes curados).

En esta tesis doctoral se ha planteado la hipótesis de que las alteraciones neurofisiológicas de los pacientes con acromegalia se deben a la exposición a niveles elevados de GH. Sin embargo, los resultados obtenidos no muestran diferencias en el análisis espectral entre los pacientes con acromegalia y los pacientes con adenomas no secretores. Por tanto, no podemos afirmar que las cifras elevadas de GH sean las responsables del cambio en la electrogénesis cerebral de los pacientes con acromegalia, siendo más probable que se deban a otros trastornos derivados de la enfermedad crónica y que compartan tanto los pacientes con acromegalia como los individuos con tumores no secretores. Serían necesarios más estudios, en los que se evalúen posibles diferencias en estos parámetros neurofisiológicos entre distintos grupos en función de variables como el tamaño tumoral y los antecedentes de cirugía y/o radioterapia. Lamentablemente no es posible realizar este estudio en este momento por no disponer de una muestra suficiente, derivado de la escasa prevalencia de las patologías estudiadas y de los estrictos criterios de selección para reducir al máximo las posibles variables implicadas. En futuros estudios sería igualmente necesaria la inclusión de un grupo control sano.

Sin embargo, otra posibilidad es que la falta de diferencias en el poder espectral del EEG entre los dos grupos se deba al efecto del tratamiento con pegvisomant. El pegvisomant no afecta a las cifras séricas de GH, pero sí reduce la IGF-I circulante. Es posible que la reducción de la IGF-I haya provocado la falta de diferencias entre ambos grupos. En este caso, la respuesta a la cuestión planteada en esta tesis doctoral volvería a ser que la alteración en el espectro de frecuencias de EEG descrita en la acromegalia no puede ser atribuida a la concentración excesiva de GH, sino que sería producida por el exceso de IGF-I. Sin embargo, en contra de esta opción está el hecho de que nuestros resultados no muestran diferencias en el poder

espectral entre nuestros grupos, a pesar de que sí encontramos una diferencia significativa en la concentración de IGF-I.

Algo similar se planteó al discutir los resultados del potencial evocado P3 en un apartado anterior. Uniendo ambos resultados, no encontramos evidencias de que la exposición a cifras elevadas de GH ni de IGF-I sea responsable de los cambios neurofisiológicos que se habían descrito anteriormente en la acromegalia. Es necesario explorar otros factores en futuros estudios.

Por otro lado, hemos observado una correlación positiva significativa entre la concentración sérica de IGF-I y la potencia espectral beta en ambas regiones frontales y centrotemporales. En el caso de la potencia beta se conoce poco acerca de su distribución y significado. En sujetos sanos está descrita la distribución de la banda beta en ambos hemisferios con predominio posterior y en el hemisferio no dominante, pero sin que hasta la fecha se pueda explicar su significado (Barry et al., 2007; Brust-Carmona et al., 2013). No se han descrito cambios significativos en el espectro beta en sujetos con deterioro cognitivo (Jelic et al., 1996; Huang et al., 2000; Zappoli et al., 1995). Se ha propuesto la hipótesis de que la actividad beta, al sintonizarse en las diferentes regiones corticales, coordina los procesos de atención, sensorio percepción y funciones motoras, pero sin que se haya logrado confirmar por el momento (Bruns et al., 2004; Kopell et al., 2010; Mölle et al. 2002; Womelsdorf et al., 2006). Nuestros resultados parecen indicar que la IGF-I podría modular la generación de oscilaciones beta en las regiones anteriores del encéfalo, pero no podemos explicar por ahora su significado ni su relación con posibles alteraciones cognitivas, pues no encontramos diferencias significativas entre nuestros dos grupos ni en las pruebas neuropsicológicas ni en las pruebas neurofisiológicas de valor contrastado para explorar la función cognitiva y si siquiera encontramos diferencias significativas en la potencia absoluta de la frecuencia beta entre nuestros dos grupos. Con la base descriptiva establecida con este trabajo, se podrá analizar en próximos estudios la relación entre las frecuencias beta y la IGF-I en diferentes poblaciones con déficits cognitivos distintos.

## **6.2.B. Caracterización del análisis espectral del EEG en pacientes con acromegalia controlados con pegvisomant y en individuos con adenomas hipofisarios no funcionantes.**

Otro objetivo de esta tesis doctoral es conocer el estado cognitivo de nuestros dos grupos mediante el análisis espectral.

En los últimos años se está prestando una especial atención a las características electrofisiológicas del deterioro cognitivo y en cómo varían dichas características con la progresión del deterioro. El objetivo es identificar precozmente a los individuos que pueden ser subsidiarios de un deterioro cognitivo, lo que podría ser crucial para el inicio de terapias de rehabilitación y/o farmacológicas con la finalidad de disminuir la progresión del deterioro cognitivo y el inicio de la discapacidad. El análisis espectral del EEG, al aportar información sobre el estado funcional de la corteza cerebral, constituye una herramienta adecuada para determinar la probabilidad de progresión del deterioro cognitivo. Sin embargo, hasta la fecha el análisis espectral del EEG no ha logrado predecir la progresión del deterioro cognitivo, por lo que, de acuerdo con Nuwer et al. (1999) no debe ser utilizado para clasificar clínicamente a los pacientes. Otros autores, en cambio, consideran que la experiencia con esta técnica es ya amplia a lo largo de muchos años de trabajo en los que ha sido aplicada a miles de pacientes neurológicos y psiquiátricos, y que esto permite a los médicos dedicados a la neurofisiología clínica establecer criterios empíricos basados en la experiencia de quienes prestan asistencia a los pacientes (Alper et al., 1998; Coutín-Churchman et al. 2003; Hughes et al., 1999; John et al. 1988a, 1993c, 1983, 1989a, 1994, 1988b, 1988c, 1997, 1989b; Jonkman et al. 1985; Prichep et al. 1996, 1997). Son necesarios, por tanto, múltiples estudios de EEG que permitan disponer de amplias bases de datos con valores que sirvan de referencia en distintas patologías con diferentes grados y formas de evolución de la disfunción cognitiva. Una de las contribuciones que pretendemos hacer con esta tesis doctoral es la comunicación de las características del análisis espectral de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant y de individuos con adenomas hipofisarios no secretores.

No se encontraron diferencias significativas en la potencia media de cada banda en cada región cerebral entre uno y otro hemisferio, y cada región se correlacionó fuertemente con su homóloga contralateral, de modo que a mayor potencia de una banda en una determinada región de un hemisferio, mayor fue la potencia de la misma banda en el hemisferio contrario. Esto traduce la ausencia de asimetría interhemisférica en los dos grupos de pacientes, o lo que es lo mismo, la ausencia de focos concretos de disfunción cerebral.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en el análisis espectral entre uno y otro grupo. No se incluyó un grupo de individuos sanos, pero de acuerdo con estudios previos de nuestro grupo de investigación (León-Carrión et al. 2010, Martín-Rodríguez et al. 2013), los resultados mostraron que tanto el grupo de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant como el grupo de pacientes con adenomas no funcionantes presentan una potencia absoluta delta elevada en todas las regiones cerebrales, más manifiesta en regiones frontales, y una potencia absoluta alfa disminuida en regiones centrotemporales, parietooccipitales y en línea media.

Estos hallazgos son equiparables y hasta cierto punto similares a otros trabajos de la literatura científica mundial en los que se ha realizado el análisis cuantitativo del EEG en pacientes con deterioro cognitivo. Se ha postulado que el incremento de la potencia delta y theta y el descenso de la potencia alfa es una condición que se asocia a la existencia de alteraciones corticosubcorticales funcionales asociadas a un desempeño cognitivo pobre (Coutín-Churchman et al., 2003; De Quesada-Martínez et al. 2005; Deslandes et al., 2004; Lai TJ et al., 2000; Lindau et al., 2003; Rajkowska et al., 1999). Los incrementos de la actividad lenta pueden reflejar deficiencia en el procesamiento de la información y pueden constituir un indicador electrofisiológico de desequilibrio entre los mecanismos de excitación e inhibición de la corteza cerebral (Klimesch 2001, Porjesz 2005).

En trabajos anteriormente publicados (León-Carrión et al. 2010, Martín-Rodríguez et al. 2013) se ha constatado que los pacientes acromegálicos presentan una reducción en la potencia de las bandas alfa, beta y gamma en las regiones frontales y centrotemporales frente a los individuos sanos. Estas estructuras corticales son

esenciales en función mnémica (Zola-Morgan 1993), y se ha sugerido que los déficits cognitivos de estos pacientes pueden deberse al exceso de hormonas GH e IGF-I. En este trabajo no se observó que el análisis espectral de las bandas delta, theta, alpha y beta difiriera entre los pacientes con acromegalia y los individuos con tumores hipofisarios no secretores de GH, a pesar de que ambos grupos presentaron concentraciones significativamente diferentes de ambas hormonas.

Una vez más, al igual que al referirnos al potencial evocado P3, no podemos establecer diferencias neurofisiológicas entre nuestros dos grupos, lo que orientaría a que el déficit cognitivo descrito en la acromegalia no puede ser atribuido a la exposición a niveles elevados de GH o IGF-I. Como ya se ha comentado en apartados anteriores, la baja prevalencia de las enfermedades estudiadas y la necesidad de establecer criterios de inclusión para poder comparar ambos grupos ha ocasionado que el tamaño muestral sea reducido, lo que podría haber impedido hallar posibles diferencias.

### **6.2.C. El efecto de la edad en la potencia espectral del EEG.**

Nuestros resultados han puesto de manifiesto una correlación significativa negativa entre la edad y la potencia de delta en las regiones centrotemporales, parietooccipitales y en línea media. Es decir, que la potencia de la banda delta es menor en estas regiones en los sujetos de mayor edad que en los más jóvenes.

Otros autores han puesto de manifiesto una reducción en la potencia espectral con la edad, asociándolo a diversos déficits cognitivos (Dias et al. 2015, Jiang 2005, Werkle-Bergner et al., 2012). Sin embargo estos estudios se han centrado especialmente en una reducción de la potencia alfa y theta. No se detalla en la literatura revisada una reducción de la potencia del espectro delta asociada al envejecimiento fisiológico.

Como ya hemos comentado en el apartado anterior, los grupos estudiados mostraron una potencia alfa reducida y potencia delta aumentada, lo que se asocia

según la literatura con alteración de la función cognitiva (Babiloni et al., 2006; Grunwald et al., 2001; Jelic et al., 1997; Lehtovirta et al., 1955, 1996, 2000; Rodriguez-Valdes et al., 2008; Zappoli et al. 1995). Esta disfunción cognitiva y neurofisiológica es asimilable probablemente a la patología crónica que padecen ambos grupos. Según los datos analizados, la edad produce una modificación en la electrogénesis cerebral que altera la potencia espectral en ambos grupos, disminuyendo la potencia de la banda delta en regiones posteriores. Puesto que la potencia delta es la predominante en las regiones posteriores en los individuos de nuestro estudio (estando reducida la potencia de la banda alfa), es posible que el efecto de atenuación de la potencia espectral que según Dias et al. (2015) se produce en las bandas theta y alfa en el envejecimiento fisiológico, tenga lugar en la banda delta en nuestros pacientes con patologías estructurales y, en uno de los grupos, metabólicas de base. Futuros estudios sobre el efecto de la edad en el análisis espectral en diferentes patologías podrán aportar información que aclare esta cuestión.

Hay numerosos trabajos de neuroimagen funcional que reportan variaciones estructurales y funcionales en el cerebro de adultos ancianos que pueden tener implicaciones en la función cognitiva (Grady 2000). Estos cambios funcionales relacionados con la edad han sido demostrados durante procesos cognitivos como la memoria, la percepción y la atención. Los estudios de neuroimagen revelan que, con algunas excepciones, los adultos ancianos utilizan las mismas áreas cerebrales que los individuos jóvenes durante las tareas cognitivas, aunque a veces en un grado menor, pero que además reclutan otras regiones adicionales (Grady, 2000). Cabeza (2001) ha sugerido que la actividad cerebral tiende a estar menos lateralizada en adultos ancianos que en adultos jóvenes. Además, Grady et al. (2006) demostraron que hay un incremento lineal de la actividad con la edad en áreas que normalmente tienen actividad reducida ante la ejecución de tareas y en cambio la actividad en áreas cerebrales relacionadas con las tareas evaluadas disminuye. Estos hallazgos pueden indicar una mayor vulnerabilidad de los ancianos a la distracción y a la interferencia durante tareas atencionales, en especial con información irrelevante. Es probable esta menor actividad detectada en las pruebas de neuroimagen cerebral se corresponda con la reducción en la potencia espectral que se produce con la edad, lo cual

concuenda con los resultados obtenidos en este trabajo en la banda delta y que otros autores han comunicado en bandas de frecuencias más rápidas (Dias et al. 2015, Jiang 2005, Werkle-Bergner et al., 2012). Es necesario realizar estudios que aúnen neuroimagen funcional y análisis espectral del EEG en ésta y otras patologías, así como en sujetos sanos.

#### **6.2.D. El efecto del estado afectivo en el análisis espectral del EEG.**

El análisis de los resultados ha mostrado una correlación positiva entre la puntuación en la escala de depresión BDI-II y la potencia delta en ambas regiones parietooccipitales y en la región centrottemporal izquierda, la potencia theta en la región centrottemporal izquierda y la potencia alfa también en la región centrottemporal izquierda.

Es decir, cuantos más síntomas depresivos mostraban los sujetos del estudio, mayor era la potencia de las bandas delta, theta y alfa en la región centrottemporal izquierda, y mayor la potencia delta en ambas regiones parietooccipitales.

Estos datos contrastan con lo descrito por otros autores anteriormente. Lubar et al. (2003) publicó una reducción en la potencia delta en la región temporal derecha. Volf y Passynkova (2002) describió una potencia disminuida generalizada de delta, theta y alfa en los individuos con trastorno afectivo estacional frente a controles normales. Ohashi et al. (1994) encontró menor actividad theta en los espectros del EEG en sujetos con depresión que en sujetos normales. Algo similar observó Saletu et al. (2010), que describe una atenuación total de la potencia en ambas regiones frontotemporales en todas las frecuencias analizadas en personas con depresión. No obstante, estos resultados fueron obtenidos de población con síntomas depresivos pero sin ninguna otra alteración neurológica relacionada con deterioro cognitivo, como es el caso de la muestra analizada en este trabajo.

Los resultados encontrados en esta tesis doctoral van más en la línea de los resultados obtenidos por Pizzagalli et al. (2004), que encontró que la melancolía se manifestaba con un incremento en la actividad delta.

Saletu et al. (2010), si bien encontró una reducción en la potencia espectral, sí describió que la actividad alpha era menor en el hemisferio derecho que en el izquierdo, sugiriendo una asimetría en la potencia alfa en la depresión. En esta tesis doctoral, los resultados han mostrado un incremento de la actividad alfa y theta en el hemisferio izquierdo en relación con la puntuación en la escala de depresión, pero no en el hemisferio derecho, por lo que los resultados obtenidos en el presente trabajo también podrían indicar una tendencia a la asimetría interhemisférica en relación con la sintomatología depresiva.

Son necesarios más estudios para dilucidar estas diferencias de los distintos estudios comparados con los resultados obtenidos en esta tesis doctoral.

#### **6.2.E. El análisis espectral de la banda 95-105Hz.**

Al realizar el análisis espectral en los sujetos de estudio se ha observado un pico de potencia en torno a los 100Hz, que era significativamente mayor en los controles que en los pacientes con acromegalia en las regiones frontal, centrot temporal y parietooccipital derechas, en línea media y en región parietooccipital izquierda.

La mayoría de los estudios con electroencefalografía están restringidos a los ritmos cerebrales con frecuencias inferiores a 30Hz, es decir, a las bandas delta, theta, alpha y beta. Esta circunstancia puede ser debido a la imposibilidad técnica que tenían los electroencefalógrafos analógicos para registrar y medir frecuencias más elevadas. Desde que se dispone de aparatos digitales, es posible evaluar actividad más rápida, hasta 1500Hz. El significado de estos ritmos cerebrales aún no es bien conocido (Hughes, 2008), pero en los últimos años diversos autores se han centrado en su estudio.

La mayoría de los estudios centrados en las frecuencias más rápidas del EEG se han centrado en animales. Estudios en ratas han demostrado que es posible registrar actividad gamma por encima de 80Hz, junto con actividad theta, en las interneuronas

del hipocampo, generalmente relacionadas con la actividad de las sinapsis inhibitoras mediadas por el ácido gamma aminobutírico (GABA) (Bartos et al., 2002; Cunningham et al., 2004; Fischer et al., 2002; Orban et al., 2001). Las ondas gamma estarían implicadas en la comunicación de la información desde el medio externo al hipocampo, y también llevarían información de diversas partes de la corteza cerebral para la integración de la información sensorial. Además, se ha descrito que en las ratas estos ritmos rápidos se incrementan con la administración de antagonistas GABA-B y desaparecen con los antagonistas GABA-A, y se cree que están relacionados con la memoria a largo plazo y la función cognitiva (Buhl et al., 2005; LeBeau et al., 2003; Ma et al., 2007; Maier et al., 2003; Ponomarenko et al., 2002).

También existen publicaciones que describen actividad de rango gamma en humanos. Takano y Otawa (1998) publicaron que la actividad gamma (35-45Hz) estaba probablemente relacionada con la función cognitiva y el procesamiento de la información. Estos autores comunicaron que la banda gamma se incrementaba a partir de los 3 y los 4 años de edad, llegando a su pico aproximadamente a los 5 años, especialmente en áreas frontales. A esta misma conclusión general llegó Contreras (2002) que demostró que se producían oscilaciones rápidas (20-80Hz) durante la realización de tareas que requieren un alto nivel de alerta y durante la estimulación sensorial, y consideró que posiblemente contribuían a coordinar la actividad sensorial y motora. Una conclusión similar fue alcanzada por otro grupo (Halasz, 2005) que mostró que la actividad gamma a 40Hz se producía en tálamo y áreas corticales visuales, auditivas y motoras, y que probablemente se relacionaban con el proceso de unión o ensamblado de información diversa en una percepción única coherente.

De acuerdo con Niedermeyer (2003), se sabe que los ritmos gamma a bajo voltaje son característicos de la actividad del lóbulo frontal, especialmente en regiones profundas. Este autor afirma que una actividad gamma entre 40 y 80Hz se puede observar especialmente en el despertar y que podría estar relacionada con la conciencia. Esta misma conclusión ha sido aportada por otros investigadores (Tsang et al. 2004) que detectaron actividad de rango gamma (35-45 Hz) en regiones del lóbulo frontal y occipital como respuesta a pulsos magnéticos y sugieren que podrían estar en

relación con el nivel de conciencia. Finalmente, otros autores han encontrado ritmos gamma (y theta) en las cortezas orbitofrontal y del cíngulo anterior y consideran que pueden estar en relación con determinadas funciones psicológicas durante la vigilia (Nishida et al., 2004).

La actividad rápida gamma entre 35 y 70 Hz ha sido estudiada en todas las modalidades sensoriales, especialmente la visión, y parece que está asociada con la atención selectiva, la integración de rasgos cognitivos y la percepción consciente de objetos visuales (Bruns et al., 2004; De Jongh et al., 2003; Desmedt et al., 1994; Tsang et al., 2004; Tzelepi et al., 2000).

Los ritmos rápidos, entre 50 y 1500Hz, también se han descrito en la mayoría de crisis epilépticas, en espasmos infantiles y durante la actividad ictal focal de inicio temporal y extratemporal, y en crisis tónico-clónicas, probablemente originados en el tronco del encéfalo. Además, se ha visto que si se registran ritmos gamma a baja amplitud tras la cirugía de la epilepsia se asocian a buen pronóstico (Hughes, 2008; Kobayashi et al., 2004; Lee et al., 2000; Park et al., 2002; Rampp et al., 2006; Rodin et al., 2005; Staba et al., 2004).

Como ya se ha indicado, los resultados del presente trabajo muestran que los individuos controles tienen mayor actividad gamma rápida entre 95 y 105 que los pacientes con acromegalia, especialmente en el hemisferio derecho. Otros investigadores que realizaron un estudio con magnetoencefalografía (Jongh et al., 2003) describieron que detectaron actividades rápidas lateralizadas predominantemente en el hemisferio derecho, sugiriendo una asimetría en la actividad basal normal.

Teniendo en cuenta las publicaciones anteriores, es posible que la actividad gamma rápida observada tenga relación con la función cognitiva. De acuerdo con las publicaciones referentes a frecuencias del rango gamma comentadas arriba, cabría esperar que la mayor potencia gamma se relacionase con una mejor función cognitiva. Sin embargo, nuestros resultados muestran que la potencia en esta banda rápida de frecuencias se relaciona significativamente de forma negativa con la puntuación en el

EQ-5D y de forma positiva con el BDI-II. Esto quiere decir que cuanto mayor es la potencia en esta banda rápida, los individuos tienen peor percepción de su salud y más síntomas de la esfera afectiva depresiva, por lo que es posible que esta banda de frecuencias esté relacionada en humanos con el estado de ánimo. No hay en la literatura revisada ningún estudio en humanos referido a esta banda concreta de frecuencias entre 95 y 105 Hz, ni tampoco estudios que relacionen la potencia del espectro gamma con síndromes depresivos. Serían necesario futuros estudios que analicen este espectro concreto de frecuencias del EEG y lo relacionen con diferentes pruebas que exploren diferentes funciones cognitivas y del estado de ánimo.

Los grupos de estudio analizados tienen diferencias significativas en la potencia de este espectro. Los pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant tienen menor potencia que los pacientes con adenomas no funcionantes.

Numerosos estudios realizados en ratas relacionan la génesis de la actividad eléctrica cerebral mayor de 80Hz con la actividad de los receptores del GABA (Bartos et al., 2002; Buhl et al., 2005; Cunningham et al., 2004; Fischer et al., 2002; LeBeau et al., 2003; Maier et al., 2003, 2007; Orban et al., 2001; Ponomarenko et al., 2002). Además, desde hace décadas se tiene evidencia de que existe una relación entre los receptores del GABA y de la GH en el cerebro. Por un lado, se ha comprobado que el GABA ejerce un control en la secreción de GH, con capacidad tanto para inducir como para inhibir su liberación. Esta acción dual del GABA parece estar mediada por su acción en diferentes lugares, por un lado a nivel central en el hipotálamo y por otro actuando directamente sobre la hipófisis (McCann et al. 1984, 1986; Powers, 2012). Y por otro lado, recientemente un grupo de investigadores ha logrado comprobar que la administración de GH exógena en ratas puede influenciar la expresión del subtipo 2 de los receptores GABA-B (Grönbladh et al., 2014). Ante estos datos, podemos especular que o bien la acción de la GH o bien de su antagonista pegvisomant, tiene relación con la potencia de la banda de frecuencias 95-105Hz, a través de su relación con los receptores GABA. Esta suposición también podrá ser objeto de futuras investigaciones.

Con respecto al papel que ejercen los receptores GABA en la regulación del comportamiento, hay amplios estudios que encuentran que están relacionados con la

fisiopatología de los trastornos de ansiedad y depresión (Kalueff y Nutt, 2007; Möhler, 2011). Además, un reciente estudio ha concluido que el subtipo 1a de los receptores GABA-B está implicado en el mantenimiento de la memoria y la protección frente a la anhedonia, y que el subtipo 2b se relaciona con el proceso de formación de la memoria y la susceptibilidad a desarrollar un fenotipo anhedónico (Kasten y Boehm, 2015). Estos datos concuerdan con la correlación que hemos observado entre el incremento de la potencia de la banda 95-105Hz y la puntuación mayor en la escala de depresión BDI-II y menor en la percepción de salud de la prueba EQ-5D, considerando válido nuestro supuesto de que la potencia de dicha banda depende de los receptores GABA.

Por tanto, los resultados de esta tesis doctoral plantean la posibilidad de que la generación de la actividad rápida cerebral en el intervalo de frecuencias 95-105Hz esté relacionado con síntomas de la esfera afectiva, y que en su regulación intervenga la relación entre los receptores GABA y la GH. Futuros estudios que estudien esta banda de frecuencias en pacientes con exceso y con déficit de GH, y su modulación con antagonistas de receptores GABA pueden ayudar a comprender la electrogénesis cerebral.

### **6.3. La evaluación neuropsicológica.**

Los datos obtenidos en nuestro estudio muestran que no hay diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas.

Este dato va en consonancia con los parámetros neurofisiológicos y parecen descartar que el deterioro cognitivo de los pacientes con acromegalia se asocie a la exposición a cifras elevadas de GH.

Si comparamos el tiempo necesario para resolver el TMT-A de nuestros dos grupos con los valores obtenidos en sujetos normales comunicados en los anteriores trabajos de nuestro grupo (Leon-Carrion et al., 2010; Martín-Rodríguez et al., 2013) y en otros trabajos de la literatura (Lezak et al., 2004; Reitan, 1958), observamos que los dos grupos tienen valores mayores, lo que sugiere que ambos grupos tienen una disfunción cognitiva.

En el AcroQoL los pacientes con acromegalia controlada farmacológicamente de nuestro estudio mostraron promedios de puntuación levemente mayores a los obtenidos por el grupo de pacientes acromegálicos que permitieron la validación del cuestionario AcroQoL (Badia et al., 2004; Webb et al., 2006a), lo que refleja una mejor calidad de vida de los individuos de nuestro estudio.

En un estudio realizado por Trepp y colaboradores (2005) emplearon el AcroQoL como herramienta de evaluación de la calidad de vida entre pacientes acromegálicos controlados y descontrolados. Sus resultados mostraban una peor calidad de vida en el grupo de pacientes con la enfermedad no controlada, y encontraron una relación entre las cifras altas de IGF-I y la baja puntuación en el AcroQoL.

Estos resultados no concuerdan con lo observado en nuestro estudio, pues no encontramos una correlación significativa entre los niveles séricos de IGF-I ni de GH y la calidad de vida. Esto podría estar motivado por el efecto del tratamiento en los

pacientes de nuestro grupo, pero la ausencia de correlación entre la calidad de vida y la actividad de la enfermedad o los niveles séricos de IGF-I y GH ha sido reportada en otros estudios (Biermasz et al., 2005, 2004; Garduño-Pérez et al., 2011; Webb et al., 2006b).

Ya se ha comentado en los apartados anteriores las relaciones existentes entre las pruebas neuropsicológicas realizadas y las pruebas neurofisiológicas del potencial evocado P3 y el análisis espectral.

Pero además, hemos observado correlaciones significativas entre la evaluación psicológica y otros parámetros que aún no han sido comentados en esta tesis doctoral, y que serán comentados a continuación.

### **6.3.A. El efecto de la PRL en el tiempo de resolución del TMT-A.**

Se ha observado una correlación negativa entre los niveles de PRL y los resultados del TMT-A, de modo que el tiempo requerido para completar el TMT-A se reduce en los individuos con mayores cifras de PRL.

El TMT ha demostrado sensibilidad para medir el deterioro cognitivo, concretamente la parte A, que es la que ha sido aplicada en nuestro estudio, mide habilidades motoras, visuoespaciales de búsqueda visual y atención sostenida (Lezak et al., 2004; Reitan, 1958).

Un estudio reciente sugiere que la PRL elevada puede tener efectos negativos en la función cognitiva. Se trata de un estudio prospectivo que examinó los cambios cognitivos en mujeres sanas durante el final del embarazo y el periodo postparto precoz, y su posible asociación con los niveles hormonales de estradiol, progesterona, testosterona, PRL y cortisol. Evaluaron a 55 mujeres embarazadas y a 21 controles, con una evaluación neuropsicológica durante el tercer trimestre de embarazo y las reevaluaron tras el parto. Concluyeron que cifras muy altas o muy bajas de cortisol se asociaban con peores resultados en determinadas tareas cognitivas, pero lo más llamativo fue que hallaron una asociación lineal negativa entre los niveles de PRL y la

función ejecutiva, sugiriendo que cifras mayores de PRL eran perjudiciales para las habilidades ejecutivas (Henri et al., 2012). Estudios realizados en animales también sugieren que la PRL desempeña un papel en tareas cognitivas, en un estudio (Torner et al., 2013), la inducción de hiperprolactinemia en ratas machos mediante injertos de hipófisis se asociaba a deterioro cognitivo. Otros estudios también han reportado una asociación entre la PRL y alteración de las funciones cognitivas. El grupo de Montalvo (2014) concluyó que la PRL podía producir una alteración en la velocidad de procesamiento.

Nuestros resultados contradicen lo observado por estos autores. No existen en la literatura revisada estudios en los que se haya encontrado una posible mejoría cognitiva asociada a la PRL, similar a nuestros resultados. Sin embargo, se sabe que la PRL se libera ante situaciones de estrés agudo (y se inhibe en el estrés crónico) (Lennartsson et al., 2011), lo que podría llevarnos a especular que se relacionase con una mejor función cognitiva dirigida a superar la situación de estrés. Si bien esta hipótesis no ha sido confirmada hasta la fecha, los resultados obtenidos sugieren esta posibilidad.

### **6.3.B. El efecto de la edad en el TMT-A.**

Los resultados obtenidos también muestran una correlación positiva significativa entre la edad y el número de errores cometidos en el TMT-A. Es decir, que se cometen más errores en la ejecución de TMT-A a mayor edad.

Se sabe que la edad tiene influencia en el tiempo requerido para completar la prueba. El tiempo para completar el TMT-A se incrementa con la edad de 0,2 segundos por año (Li et al., 2014) a 0,6 segundos por año (Poreh et al., 2012; Tombaugh et al., 2004). Dada la abundante evidencia de que el envejecimiento produce un enlentecimiento motor (Era et al., 2012), un reciente estudio (Woods et al., 2015) concluye que este incremento en el tiempo del TMT-A se debe primariamente a la

reducción en la velocidad de movimiento, y no tanto a la reducción de la velocidad de procesamiento.

Los resultados encontrados en este trabajo no muestran un alargamiento significativo del tiempo de ejecución del TMT-A de forma asociada a la edad, pero sí muestran que el número de errores aumenta a medida que se incrementa la edad. Los resultados del TMT-A se expresan en el tiempo requerido para completar la prueba, y si bien se registra el número de errores, este dato no es utilizado para ninguna clasificación (Lezak et al., 2004; Reitan, 1958). Por tanto, la significación de nuestro hallazgo es dudosa, pero podría estar relacionada con la reducción de la memoria de trabajo y el menor control cognitivo durante la ejecución de tareas, que se producen asociadas a la edad según está descrito en la literatura (Finkel et al., 2015; Geerlings et al., 2015; Westerhausen et al., 2015).

### **6.3.C. La relación entre los síntomas depresivos y la calidad de vida relacionada con la salud.**

Los resultados han mostrado una relación significativa positiva entre las puntuaciones en el BDI-II y el EQ-5D. Ambas puntuaciones aumentan de forma lineal, de modo que a mayores síntomas depresivos, peor es la calidad de vida relacionada con la salud que perciben los individuos de nuestro estudio.

El Test de depresión de Beck BDI-II es un cuestionario autoadministrado de 21 ítems que mide la severidad de la depresión en adultos y adolescentes mayores de 13 años. Es uno de los cuestionarios más utilizados dentro del campo de la psicología a la hora de medir la severidad de la depresión (Beck et al., 1996, Spalletta et al., 2005).

Por otro lado, el EQ-5D es uno de los instrumentos de medición de la calidad de vida relacionada con la salud más utilizados tanto en la población general como en grupos de pacientes con diferentes patologías (Herdman et al., 2001, 2000), y el único cuestionario de estas características que está validado en español (Badia et al., 1999).

El hecho de que ambas pruebas se relacionen parece indicar que los síntomas afectivos juegan un papel importante en la calidad de vida de pacientes con características clínicas como los de la muestra de este estudio, como está ampliamente documentado en otras patologías (Pontone et al., 2015; Orjuela-Rojas et al., 2015; Fujisawa et al., 2015; Duru et al., 2015; Park et al., 2015)

## **7. Conclusiones**

# 7. Conclusiones.

1. Considerando los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, no se han encontrado evidencias de que la exposición a cifras elevadas de GH se relacione con alteraciones en los parámetros neurofisiológicos evaluados (potenciales evocados y análisis espectral) ni en las pruebas neuropsicológicas empleadas (Inventario de Depresión de Beck-II, Trial Making Test parte A, EuroQol-5D y AcroQol), como habríamos esperado.
2. Los valores de amplitud del componente P3 son iguales en el grupo de pacientes con acromegalia en tratamiento con pegvisomant y en el grupo control de individuos con adenomas hipofisarios no secretores, y no se ha encontrado una relación directa entre las cifras de GH ni de IGF-I y el valor de amplitud del P3.
3. La latencia del P3 tampoco muestra diferencias significativas entre los dos grupos. Nuestros resultados sí muestran en este caso una correlación significativa entre la latencia del P3 y la concentración de GH pero solo en el grupo control, por lo que en cualquier caso no puede asociarse la concentración de GH con la alteración del potencial P3 en los pacientes con acromegalia.
4. El análisis espectral del EEG muestra unos valores de potencia absoluta bajos en los dos grupos, con incremento de la potencia delta en regiones anteriores y disminución de la potencia alpha en regiones parietooccipitales, centrotemporales y en la línea media. No se detectan diferencias significativas en las potencias de las bandas delta, theta, alpha y beta entre los pacientes con acromegalia controlados con pegvisomant y los individuos con adenoma no funcionante.

5. No encontramos tampoco diferencias significativas en las puntuaciones del TMT-A, el BDI-II y el EQ-5D entre los dos grupos, por lo que no hay evidencias de que las cifras elevadas de GH se asocien a la disfunción cognitiva, a sintomatología depresiva o a alteración en la calidad de vida de los pacientes con acromegalia.
6. Con respecto a la variable demográfica de la edad, hemos observado que se relaciona de forma directa con el incremento en la latencia del potencial P3 y con la reducción de la potencia absoluta de la banda delta en las regiones centrotemporales, parietooccipitales y en la línea media, así como con un incremento en el número de errores cometidos en el TMT-A, en los dos grupos de estudio, constatándose que la edad se asocia a un deterioro cognitivo.
7. Además, nuestros datos muestran una relación entre el alargamiento de la latencia del P3 y la reducción de la potencia alfa en región parietooccipital y en línea media, lo que sugiere que los mismos mecanismos generadores de la actividad alfa parietooccipital pueden ser los responsables de determinar la latencia del P3.
8. Por último, nuestro estudio ha mostrado una banda de frecuencias rápidas entre 95 y 105Hz, cuya potencia es significativamente mayor en los individuos con adenoma no funcionante que en los pacientes con acromegalia y que se relaciona de forma directa con una mayor puntuación en la escala de depresión BDI-II y con una disminución en la calidad de vida percibida en el EQ-5D. Los resultados de esta tesis doctoral plantean la posibilidad de que la generación de la actividad rápida cerebral en el intervalo de frecuencias 95-105Hz esté relacionada con síntomas de la esfera afectiva, y que en su regulación intervenga la GH posiblemente a través de su relación con los receptores GABA. Futuros estudios que estudien esta banda de frecuencias en pacientes con exceso y con déficit de GH, y su modulación con antagonistas de receptores GABA pueden ayudar a comprender la electrogénesis cerebral en este tipo de pacientes.

## **8. Bibliografía.**

## 8. Bibliografía.

Abt K (1990). Statistical aspects of neurophysiologic topography. *J Clin Neurophysiol*; 7: 519-34.

Alcani M, Giard MH, Thevenet M, Pernier J (1994) Two separate frontal components in the N1 wave of the human auditory evoked response. *Psychophysiology*, 31 (6): 611-5.

Alexander JM, Biller BM, Bikkal H, Zervas NT, et al. (1990). Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest*; 86(1): 336-40.

Alper KR, Pritchep LS, Kowalik S, Rosenthal MS, John ER (1998). Persistent qEEG abnormalities in crack cocaine users at 6 months of drug abstinence. *Neuropsychopharmacology*; 40: 218-22.

Amodio P, Valenti P, Del Piccolo F, Pellegrini A, Schiff S, Angeli P, Poci C, Mapelli D, Iannizzi P, Gatta A (2005). P300 latency for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. *Dig Liver Dis.*;37(11):861-8.

Anat BS, Shlomo M. (2008). Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am*; 37:101-22.

Anderer P., Semlitsch H.V., Saletu B., Saletu-Zyhlarz G., Gruber D., Metka M., Huber J., Graser T., Oettel M(2003) . Effects of hormone replacement therapy on perceptual and cognitive eventrelated potentials in menopausal insomnia, *Psychoneuroendocrinology*. 28: 419–445

Armitage S (1946). Analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain damage. *Psychological Monographs*, 60 (1): 1–277

Asa SL (1999). The pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Mar;28(1):13-43, v-vi.

Asa SL. (2008) Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Arch Pathol Lab Med.*;132(8):1231-40.

Asa SL. (2011). Tumors of the pituitary gland. The atlas of tumor pathology. Washington DC Armed Forces Institute of Pathology.

Atienza M, Cantero JL, Gómez CM (2001) The initial orienting response during human REM sleep as revealed by the N1 component of auditory event-related potentials. *International Journal of Psychophysiology*, 41 (2), 131-41

Babiloni C, Benussi L, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, et al. (2006). Apolipoprotein E and alpha brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric electroencephalogram study. *Ann Neurol*; 59: 323-34.

Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A (1999). La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)*; 112 (Supl 1): 79-86.

Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N (2004) Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes* 2: 13. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, et al. (1993). An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.*;86(5):293-9.

Barry RJ, Johnstone SJ, Magee CA. EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions (2007). *Clin Neurophysiology*; 118: 2765-73.

Bartos M, Vida I, Frotscher M, et al. Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneurons networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13222–7.

Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Beck-Peccoz, P., Persani, L., Mannavola, D., Campi, I. (2009) Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 23, 597-606.

Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, et al. (2010). Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab*;95(8):3648-56.

Berger, H. (1929).U"ber das Elektrenkephalogramm des Menschen (On the human electroencephalogram). *Archiv f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten* 87:527–70.

Besthorn C, Zerfass R, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Daniel S, Schreiter- Gasser U, Förstl H (1997). Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 103: 241-8.

Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JWA, Romijn JA, Roelfsema F (2004). Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 5369-5376.

Biermasz N, Pereira A et al. (2005). Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*; 90: 2731-2739.

Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, Zanella FE, Linden DE (2004) Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage*. 22(2):530-40.

Blumenfeld RS, Ranganath C (2006) Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *J Neurosci* 26:916–925

Brenner RP, Reynolds CF III, Ulrich RF (1988). Diagnostic efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 69: 110-17.

Brummelman P, Koerts J, Dullaart RP, van den Berg G, Tucha O, Wolffenbuttel BH, van Beek AP (2012). Effects of previous growth hormone excess and current medical treatment for acromegaly on cognition. *Eur J Clin Invest*;42(12):1317-24.

Bruns A, Eckhorn R. Task-related coupling from high-to-low frequency signals among visual cortical areas in human subdural recordings. *Int J Psychophysiol* 2004;51:97–116.

Brust-Carmona H, et al. (2013). Oscilaciones corticales y su distribución topográfica. *Rev Invest Clin*; 65 (1): 52-64.

Buchan RJ, Nagata K, Yokoyama E, Langman P, Yuya H, Hirata Y, et al. (1997). Regional correlations between the EEG and oxygen metabolism in dementia of Alzheimer's type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 103: 409-17

Buhl DL, Buzsaki G (2005). Developmental emergence of hippocampal fast-field “ripple” oscillations in the behaving rat pups. *Neuroscience*;134: 1423–30.

Cabeza, R. (2001). Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scand. J. Psychol.* 42, 227–286.

Campbell IG. (2009). EEG recording and analysis for sleep research. *Curr Protoc Neurosci*.;Chapter 10:Unit10.2. doi:10.1002/0471142301.ns1002s49.

Carretié-Arangüena L, Iglesias-Dorado J (1997). *Psicofisiología: Fundamentos metodológicos*. Madrid: Pirámide.

Chaidarun, S. S., Klibanski, A. (2002) Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med*; 20, 339-48.

Chinezú, L., Vasiljevic, A., Jouanneau, E., Francois, P., Borda, A., Trouillas, J. et al.( 2014) Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies. *Hum Pathol*; 45, 71-7.

Chu NS, Chu CC, Tu SC, Huang CC (1991). EEG spectral analysis and topographic mapping in Wilson disease. *J Neurol Sci*; 106: 1-9.

Chung YH, Shin CM, Joo KM, Kim MJ, Cha CI (2002). Regionspecific alterations in insulin-like growth factor receptor type I in the cerebral cortex and hippocampus of aged rats. *Brain Res* 946.

Clark VP, Fan S, Hillyard SA (1995) Identification of early visual evoked potential generators by retinotopic and topographic analyses. *Human Brain Mapping*. 2(3), 170-87.

Clark VP, Hillyard SA (1996) Spatial selective attention affects early extraestriate but not striate components of visual evoked potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8 (5), 387-402.

Cohen, L. E., Radovick, S. (2002). Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev*; 23, 431-42.

Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25: 102–152.

Colao, A., Di Somma, C., Pivonello, R., Faggiano, A., Lombardi, G., Savastano, S. (2008). Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*; 15, 905-15.

Colao, A. (2009). Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 23, 575-96.

Colao, A. et al. (2012). Pasireotide LAR is Significantly More Effective Than Octreotide LAR at Inducing Biochemical Control in Patients with Acromegaly: Results of a 12-Month Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study. Abstract #OC1.1. Joint 15th International Congress of Endocrinology and 14th European Congress of Endocrinology.

Combaz A, Chatelle C, Robben A, Vanhoof G, Goeleven A, et al. (2013) A Comparison of Two Spelling Brain-Computer Interfaces Based on Visual P3 and SSVEP in Locked-In Syndrome. *PLoS ONE* 8(9): e73691.

Contreras D (2002). Mechanisms of generation of fast (20–80 Hz) oscillations in thalamocortical circuits. *Rev Neurol*;35:135–41.

Corsi-Cabrera N, Arce C, Ramos J, Guevara MA (1997). Effect of spatial ability and sex on inter and intrahemispheric correlation of EEG activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 102: 5-11.

Coull JT (1998) Neural correlates of attention and arousal: insight from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Progress in Neurobiology*, 55 (4), 343-61

Coutín-Churchman P, Añez Y, Uzcátegui M, Álvarez L, Vergara F, Méndez L, et al. (2003). Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatric revisited: drawing signs out of number in a clinical setting. *Clin Neurophysiol*; 114: 2294-306.

Crespo I, Santos A, Valassi E, Pires P, Webb SM, Resmini E (2015). Impaired decision making and delayed memory are related with anxiety and depressive symptoms in acromegaly. *Endocrine*. 28.

Cunningham MO, Halliday DM, Davies CH, Traub RD, Buhl EH, Whittington MA (2004). Coexistence of gamma and high-frequency oscillations in rat medial entorhinal cortex in vitro. *J Physiol*;559:347–53.

Davies MG, Rowan MJ, Feely J (1991). EEG and event related potentials in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* ;6(4):175-86.

De Jongh A, de Munck JC, Baayen JC, Puligheddu M, Jonkman EJ, Stam CJ (2003). Localization of fast MEG waves in patients with brain tumors and epilepsy. *Brain Topogr*;15:173–9.

De Menis E, Giustina A, Colao A, et al. (2011). Assessment of the awareness and management of sleep apnea syndrome in acromegaly. The COM.E.TA (Comorbidities Evaluation and Treatment in Acromegaly) Italian Study Group. *J Endocrinol Invest.* 2011 Jan;34(1):60-4. Erratum in *J Endocrinol Invest.*;34(2):169.

De Quesada-Martínez ME, Blanco-García M, Díaz-De Quesada L (2005). Alteraciones funcionales cerebrales tempranas en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Rev Neurol*; 40: 199-209.

De Quesada-Martínez M.E., Díaz-Pérez G.F., Herrera-Ramos A., Tamayo-Porras M., Rubio-López R (2007). Características del electroencefalograma cuantitativo y trastornos cognitivos en pacientes alcohólicos. *Rev Neurol*; 44 (2): 81-88

DeijenJB, de Boer H, Blok GJ, van der Veen EA (1996). Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men. *Psychoneuroendocrinology*; 21:313-322.

DeLellis RA LR, Heitz PU & Eng C,. (2004) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs Lyon:: IARC Press; 4.

Deslandes A, Veiga H, Cagy M, Fiszman A, Piedade R, Ribeiro P (2004). Quantitative electroencephalography (qEEG) to discriminate primary degenerative dementia from major depressive disorder (depression). *Arq Neuropsiquiatr*; 62: 44-50.

Desmedt JE, Tomberg C (1994). Transient phase-locking of 40 Hz electrical oscillations in prefrontal and parietal human cortex reflects the process of conscious somatic perception. *Neurosci Lett*;168:126–9.

d'Herbomez M, Bauters C, Cortet-Rudelli C, Dewailly D, Docao C, Wémeau JL. (2014) Biomarkers in endocrinology. *Presse Med* ;43:40-56.

Di Russo F, Martínez A, Sereno M.I, Pitzalis S, Hillyard SA (2002) Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum Brain Mapp*. 15(2):95-111.

Di Russo F, Martinez A, Hillyard SA (2003) Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention. *Cereb Cortex*. 13(5):486-99.

Dias N.S., Ferreira D., Reis J., Jacinto L.R., Fernandes L, Pinho F., Festa J., Pereira M., Afonso N., Santos N.C., Cerqueira J., Sousa N (2015). Age effects on EEG correlates of the Wisconsin Card Sorting Test. *Physiol Rep*, 3(7), e12390, doi:10.14814/phy2.12390

Dierks T, Perisic I, Frolich L, Ihl R, Maurer K (1991). Topography of the quantitative electroencephalogram in dementia of the Alzheimer type: relation to severity of dementia. *Psychiatry Res*; 40: 181-94.

Dietsch G. Fourier Analyse von Elektroenzephalogramm des Menschen (1932). *Arch Gen Physiol*; 230: 106-12

Donchin E, Coles MG (1988) Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci*.11:357-74.

Dostalova S., Sonka K., Smahel Z., Weiss V., Marek, J (2003). Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly, *J. Craniomaxillofac. Surg.* 31 :80–87.

Duffy FH, Bartels PH, Burchfield JL (1981). Significance probability mapping: an aid in the topographic analysis of the brain electrical activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 51: 455-62.

Duman O, Arayici S, Fettahoglu C, Eryilmaz N, Ozkaynak S, Yesilipek A, Hazar V (2011). Neurocognitive function in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Pediatr Int.*;53(4):519-23.

Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fisher C, Michie PT, et al. (2009) Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 120(11): 1883-1908.

Duru NS, Civilibal M, Eevli M (2015). Quality of Life and Psychological Screening in Children with Type 1 Diabetes and their Mothers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 18.

Dunkin JJ, Leuchter AF, Newton TF, Cook IA (1994). Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? *Biol Psychiatry*; 35: 870-9.

Elmstahl S, Rosen I (1997). Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from a 5 years follow-up of healthy elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 8: 180-7.

Era P, Sainio P, Koskinen S, Ohlgren J, Harkanen T, Aromaa A (2011). Psychomotor speed in a random sample of 7,979 subjects aged 30 years and over. *Aging Clin Exp Res.*; 23(2):135–44.

Ezzat S (1997). Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.*;26(4):703-23.

Feelders, R. A., Hofland, L. J. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98, 425-38.

Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, et al. (2005). Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet.* 365(9471):1644-6.

Fernández-Lastra A., Molares Rodríguez M., Penzol Díaz J (2001). Estudio neurofisiológico y potenciales evocados P300 en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*; 32 (6): 525-528.

Ferone, D., Gatto, F., Arvigo, M., Resmini, E., Boschetti, M., Teti, C. et al. (2009) The clinical-molecular interface of somatostatin, dopamine and their receptors in pituitary pathophysiology. *J Mol Endocrinol*; 42, 361-70.

Finkel D, Ernsth-Bravell M, Pedersen NL (2015).Temporal Dynamics of Motor Functioning and Cognitive Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 18. pii: glv110.

Fischer Y, Wittner L, Freund TF, Gähwiler BH (2002). Simultaneous activation of gamma and theta network oscillations in rat hippocampal slice cultures. *J Physiol*;539:857–68.

Fujisawa D, Inoguchi H, Shimoda H, Yoshiuchi K, Inoue S, Ogawa A, Okuyama T, Akechi T, Mimura M, Shimizu K, Uchitomi Y, *Psychooncology* (2015). Impact of depression on health utility value in cancer patients.. doi: 10.1002/pon.3945.

Foxe JJ, Simpson GV (2002) Flow activation from V1 to frontal cortex in humans. A framework for defining “early” visual processing. *Experimental Brain Research*, 142 (1): 139-50.

Freda PU, Wardlaw SL, Post KD (1998). Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg. Sep*;89(3):353-8

Freda PU (2003). Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Horm IGF Res.*;13(4):171-84.

Frodl T., Meisenzahl E.M., Muller D., Leinsinger G., Juckel, G. Hahn K., Moller H.J., Hegerl U. (2001), The effect of the skull on event-related P300, *Clin. Neurophysiol.* 112 1773–1776.

Gagel RF, McCutcheon IE (1999). Images in clinical medicine. Pituitary gigantism. *N Engl J Med.* ;340(7):524.

García de León M, Bello G, de la Torre J (1990). Evaluation of hepatic encephalopathy by brain mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 75 (Suppl 1): 48-9.

Garduño-Pérez AA, Zamarripa-Escobedo R, Vergara-López A, Guillén-González MA, Escudero-Licona I (2011). Análisis de la calidad de vida en pacientes con acromegalia en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. *Revista de Endocrinología y Nutrición*;19(3):97-101

Geerlings MI, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, Garcia ME, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ (2015) .Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. *Neurology.* 19. pii: 10.1212/WNL.0000000000001931.

Giard MH, Perrina F, Echalliera JF, Théveneta M, Fromenta JC, Perniera J (1994) Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92 (3), 238-252

Gilmore, R. Evoked potentials in the elderly. *J. Clin. Neurophysiol.*(1995)12, 132–138.

Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S (2010). A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(7):3141-8.

Giustina A, Chanson P, Kleingerg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts S, Ho K, Casanueva FF, Melmed S (2014). A consensus on medical treatment of acromegaly. *Nat. Rev. Endocrinol.*10, 243-248.

Gómez CM, Clark VP, Luck SJ, Fan S, Hillyard SA (1994) Sources of attentionsensitive visual event-related potentials. *Brain Topogr.* 7, (1), 41-51

Goodin D, Squires K, Henderson B, Starr A (1978). Agerelated variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 44: 44758.

Goodin D., Desmedt J., Maurer K., Nuwer M.R. (1994), IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. International federation of clinical neurophysiology, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91 18–20.

Grönbladh A, Johansson J, Nyberg F, Hallberg M (2014). Administration of growth hormone and nandrolone decanoate alters mRNA expression of the GABAB receptor subunits as well as of the GH receptor, IGF-1, and IGF-2 in rat brain. *Growth Horm IGF Res.* Apr-Jun;24(2-3):60-6.

Grady, C.L., (2000). Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biol. Psychol.* 54, 259–281.

Grady, C.L., Springer, M.V., Hongwanishkul, D., McIntosh, A.R., Winocur, G.,(2006). Agerelated changes in brain activity across the adult lifespan. *J. Cogn. Neurosci.* 18 (2) (Feb), 227–241.

Graham FK, Hackley SA (1991) Passive attention and generalized orienting. En: Jennings JR y Coles MGH (Eds): *Handbook of Cognitive Psychophysiology: Central and Autonomic Nervous System Applications* (253-99). Chichister: Wiley.

Gratton G, Coles MG, Donchin E. (1983) A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*;55(4):468-84.

Grunwald M, Busse F, Hensel A, Kruggel F, Rieder HS, Wolf H, et al. (2001). Links correlation between cortical theta activity and hippocampal volumes in health, mild cognitive impairment under rest conditional and mild dementia. *J Clin Neurophysiol*; 18: 178-84.

Hagen GF, Gatherwright JR, Lopez BA, Polich J (2006) P3a from visual stimuli: task difficulty effects. *Int J Psychophysiol.* 59(1):8-14

Hahn K, Schildmann EK, Baumeister C, Seggern Iv, Schielke E (2012). Cognitive impairment after acute encephalitis: an ERP study. *Int J Neurosci.*;122(11):630-6.

Halasz P, Kelemen A, Clemens B, Saracz J, Rosdy B, Rasonyi G, Szucs A (2005). The perisylvian epileptic network: a unifying concept. *Ideggyogy Sz*;58(1-2):21–31.

Hansen JC, Hillyard SA (1983) Temporal Selective attention to multidimensional auditory stimuli in man. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance.* 9: 1-19

Hatipoglu E, Yuruyen M, Keskin E, Yavuzer H, Niyazoglu M, Doventas A, Erdinçler DS, Beger T, Kadioglu P, Gundogdu S (2015). Acromegaly and aging: a comparative cross-sectional study. *Growth Horm IGF Res.*;25(1):47-52.

Heinze HJ, Luck SJ, Mangun GR, Hillyard SA (1990) Visual event-related potentials index focused attention within bilateral stimulus arrays. I. Evidence for early selection. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75 (6): 511-27

Henry JF, Sherwin BB (2012) Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: A longitudinal study. *Behav Neurosci* 126: 73–85.

Herdman M. La medición de la calidad de vida relacionada con la salud (2000). *Med Clin (Barc)*; 114 (Supl 3): 22-25.

Herdman M, Badia X y Berra S (2001) .El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria*; 28 (6): 425-429

Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. (1990). Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*; 71(6): 1426-33.

Herrmann CS, Knight RT (2001) Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*. 25(6):465-76

Hillman, C.H., Weiss, E.P., Hagberg, J.M., und Hatfield, B.D (2002)., The relationship of age and cardiovascular fitness to cognitive and motor processes. *Psychophysiology* 39, 303–312.

Hillyard SA, Münte TF (1984) Selective attention to color and location: an analysis with event-related brain potentials. *Perception and Psychophysics*, 36: 185-98

Hillyard SA, Mangun GR, Woldorff MG, Luck SJ (1995) Neural mechanisms mediating selective attention. En: Gazzaniga MS (Eds); *The cognitive neuroscience* (665-81). Cambridge, MA: MIT Press.

Hillyard SA, Vogel EK, Luck SJ (1998) Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 29;353(1373):1257-70.

Hofland, L. J., Feelders, R. A., de Herder, W. W., Lamberts, S. W. (2010) Pituitary tumours: the sst/D2 receptors as molecular targets. *Mol Cell Endocrinol*; 326, 89-98.

Horiguchi T, Ohta K, Nishikawa T (2003) An MEG study of P300 activity during a color discrimination task 2: source localization study. *Brain Dev*. 25(4):241-4.

Horton, A. M., Jr., & Wedding, D. (1984). *Clinical and behavioral neuropsychology*. New York: Praeger.

Howe AS, Bani-Fatemi A, De Luca V (2014). The clinical utility of the auditory P300 latency subcomponent event-related potential in preclinical diagnosis of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*.;86:64-74.

Huang C, Wahlund LO, Dierks T, Julin P, Winblad J, Jelic V (2000). Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol*; 11: 1961-7.

Hughes JR, John ER (1999). Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Psychiatry Neurosci*; 11: 190-208.

Hughes, J.R. (2008). «Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain: their relationships with epilepsy and behavior». *Epilepsy Behav* 13 (1): 25–31.

Hurt E, Arnold LE, Lofthouse N. (2014). Quantitative EEG neurofeedback for the treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, learning disorders, and epilepsy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.*; 23(3):465-86.

Ihl R, Dierks T, Martin EM, Frölich L, Maurer K (1996). Topography of the maximum of the amplitude of EEG frequency bands in dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry*; 39: 319-25.

Itil TM, Mucci A, Eralp E (1991). Dynamic brain mapping methodology and application. *Int J Psychophysiol*; 10: 281-91.

Iwanami A, Suga I, Kanamori R (1994) N1 component derived from the temporal region during an auditory passive event-related potential paradigm in schizophrenics. *Clinical Electroencephalography*. 25 (2), 50-3.

Jansen BH. Quantitative EEG analysis in renal disease. (1986) In Lopes da Silva FH, Storm van Leeuwen W, Remond A, eds. *Clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals. Handbook of Electroencephalography and clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; p. 239-60.

Jelic V, Shigeta M, Julin P (1996). Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia*; 7: 314-23.

Jelic V, Julin P, Shigeta M, Norberg A, Lannfelt L, Winblad B, et al. (1997). Apolipoprotein E epsilon4 allele decreased functional connectivity in Alzheimer's disease as measured by coherence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 63: 59-65.

Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta P, Julin A, Nordberg B, et al. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*; 21: 533-40.

Jhonso DS, Coel MN, Bornemann M (2000). Current imaging and possible therapeutic management of glucagonoma tumors: a case report. *Clin Nucl Med*; 25: 120-25.

Jiang, Z. (2005). Study on EEG power and coherence in patients with mild cognitive impairment during working memory task. *J. Zhejiang Univ.* 6:1213–1219.

John ER. (1977) *Neurometrics: clinical applications of quantitative electrophysiology*. New York: Wiley.

John ER, Alter I, Ransohoff J (1982). Evaluation of coma patients with the brain state analyzer. In Grossman RG, Gildenberg PL, eds. *Seminars in neurological surgery*. New York: Raven Press; p. 259-82.

John ER, Prichep LS, Ahn H, Friedman J, Kaye H. Neurometric evaluation of cognitive dysfunctions and neurological disorders in children. *Prog Neurobiol* 1983; 21: 239-90.

John ER, Prichep LS, Friedman J, Easton P (1988a). Neurometrics: computerassisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science*; 239: 162-9.

John ER, Prichep LS, Friedman J, Essig-Peppard T (1988b). Neurometric classification of patients with different psychiatric disorders. In Samsom-Dolfuss D, Gotman J, Guieu JD, Etevenon J, eds. *Statistics and topography in quantitative EEG*. Paris: Elsevier; p. 88-95.

John ER, Karmel BZ, Corning WC, Easton P, Brown D, Ahn H, et al. (1988). Neurometrics: the use of numerical taxonomy to evaluate brain function. *Science*; 196: 1393-410.

John ER, Prichep LS, Ahn H, Kaye H, Brown D, Easton P, et al. (1989a). Neurometric evaluation of brain function in normal and learning disabled children. Ann Arbor: University of Michigan Press.

John ER (1989b). The role of quantitative EEG topographic mapping or 'neurometrics' in the diagnosis of psychiatric and neurological disorders: the pros. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 73: 2-4.

John ER, Prichep LS (1993a). Principles of neurometrics and neurometric analysis of EEG and evoked potentials. In Niedermeyer E, ed. *Electroencephalography basic principles, clinical applications and related fields*. New York: Williams & Williams;. p. 34-54.

John ER, Zhang Z, Brodie JD, Prichep LS. Statistical probability mapping of brain function and structure (1993b). In Thatcher RW, Hallett M, Zeffiro T, John ER, Huerta M, eds. *Functional neuroimaging: technical foundations*. Oxford: Academic Press;. p. 35-46.

John ER, Prichep LS (1993). Principles of neurometric analysis of EEG and evoked potentials. In Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. Baltimore:Williams & Wilkins;. p. 989-1003.

John ER, Prichep LS, Alper KR, Mas FG, Cancro R, Easton P, et al. (1994). Quantitative electrophysiological characteristics and subtyping of schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 36: 801-26.

John ER, Prichep M, John ER, Almas M, De Caria CM, Levine LS, et al. (1997). Approach to biological nosology. *Biol Psychiatry*; 42: 64.

Jonkman EJ, Poortvliet DCJ, Veering MM, De Werd AW, John ER (1985). The use of neurometrics in the study of patients with cerebral ischemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 61: 333-41.

Jonkman EJ (1997). The role of the electroencephalogram in the diagnosis of dementia of the Alzheimer type: an attempt at technology assessment. *Neurophysiol Clin*; 27: 211-9.

Juckel, G., Clotz, F., Frodl, T., Kawohl, W., Hampel, H., Pogarell, O., Hegerl, U (2008a). Diagnostic usefulness of cognitive auditory event-related P300 subcomponents in patients with Alzheimers disease? J. Clin. Neurophysiol. 25 147–152.

Juckel, G., Clotz, F., Frodl, T., Kawohl, W., Hampel, H., Pogarell, O., Hegerl, U (2008b). Diagnostic usefulness of cognitive auditory event-related p300 subcomponents in patients with Alzheimers disease? J. Clin. Neurophysiol. 25, 147–152.

Juckel G., Karch S, Kawohl W, Kirsch V., Jäger L., Leicht G., Lutz J., Stammel A., Pogarell O., Ertl M., Reiser M., Hegerl U., Möller H.J., Mulert C. (2012) Age effects on the P300 potential and the corresponding fMRI BOLD-signal. NeuroImage 60 2027–2034.

Jung KY, Koo YS, Kim BJ, Ko D, Lee GT, Kim KH, Im CH (2011). Electrophysiologic disturbances during daytime in patients with restless legs syndrome: further evidence of cognitive dysfunction? Sleep Med. ;12(4):416-21.

Jurcak V, Tsuzuki D, Dan I (2007) 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: 532 their validity as relative head-surface-based positioning systems. Neuroimage 34: 533 1600-1611.

Kalueff AV, Nutt DJ (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety*.;24(7):495-517.

Kamarajan C, Porjesz B (2015). Advances in Electrophysiological Research. *Alcohol Res.*;37(1):53-87.

Kannan, S., Staugaitis, S. M., Weil, R. J., Hatipoglu, B.( 2012) A rare corticotroph-secreting tumor with coexisting prolactin and growth hormone staining cells. *Case Rep Endocrinol*; 2012, 529730.

Kanwisher N, Wojciulik E (2000) Visual attention: insights from brain imaging. *Nat Rev Neurosci*. 1(2):91-100.

Karnaze DS, Marshall LF, Bickford RG (1982). EEG monitoring of clinical coma: the compressed spectral array. *Neurology*; 32: 289-92.

Kasten CR, Boehm SL 2nd. (2015) Identifying the role of pre-and postsynaptic GABAB receptors in behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* Aug 14.

Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly--2011 update: executive summary. *Endocr Pract.*;17(4):636-46.

Kececi H, Degirmenci Y (2008). Quantitative EEG and cognitive evoked potentials in anemia. *Neurophysiol Clin.* ;38(2):137-43.

Kiiski H, Reilly RB, Lonergan R, Kelly S, O'Brien MC, Kinsella K, Bramham J, Burke T, O'Donnchadha S, Nolan H, Hutchinson M, Tubridy N, Whelan R (2012). Only low frequency event-related EEG activity is compromised in multiple sclerosis: insights from an independent component clustering analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e45536. doi: 10.1371/journal.pone.0045536.

Klimesch W, Doppelmayr M, Wimmer H, Schwaiger J, Rohm D, Gruber W, et al. (2001). Theta band power changes in normal and dyslexic children. *J Clin Neurophysiol*; 112: 1174-85.

Knight RT (1997) Distributed cortical network for visual attention. *Journal of Cognitive Neuroscience.* (1):75-91.

Kobayashi K, Oka M, Akiyama T, et al. (2004). Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. *Epilepsia*;45:488–96.

Kopell N, Kramer MA, Malerba P, Whittington MA (2010). Are different rhythms good for different functions? *Front Hum Neurosci*; 4: 187.

Kratz O, Studer P, Malcherek S, Erbe K, Moll GH, et al. (2011) Attentional processes in children with ADHD: an event-related potential study using the attention network test. *Int J Psychophysiol* 81(2): 82-90.

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Backer VH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oci HY (1993). Somatostatin-receptors scintigraphy with (111In-DTPA-Phe) and (111-Tyr3)-octreotide: The Rotterdam experience with more than 1.000 patients. *Eur J Nucl Med*; 20: 716-31.

Kügler CF, Taghavy A, Platt D. The event-related P300 potential analysis of cognitive human brain aging: a review. *Gerontology*. 1993;39(5):280-303.

Kutas M, McCarthy G, Donchin E (1977) Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* .197(4305):792-5

Kwa VIH, Weinstein HC, Meyjes EFP, van Royen EA, Bour LJ, Verhoeff PNLG, et al. (1993). Spectral analysis of the EEG and 99m-Tc-HMPAO SPECT-Scan in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*; 33: 100-7.

Kwekkeboom DJ, de Jong FH, Lamberts SW (1989). Gonadotropin release by clinically nonfunctioning and gonadotroph pituitary adenomas in vivo and in vitro: relation to sex and effects of thyrotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone and bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*; 68 (6): 1128-35.

Lai TJ, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR (2000). Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatr*; 48: 971-5.

Lai ZN, Emtner M, Roos P, Nyberg F (1991) Characterization of putative growth hormone receptors in human choroid plexus. *Brain Res* 546:222–226.

Lania A, Mantovani G, Spada A (2003). Genetics of pituitary tumors: focus on G-protein mutations. *Exp Biol Med (Maywood)*: 228(9): 1004-17.

LeBeau FE, Traub RD, Monyer H, Whittington MA, Buhl EH (2003). The role of electrical signaling via gap junctions in the generation of fast network oscillations. *Brain Res Bull*;62:3–13.

Lee SA, Spencer DD, Spencer SS (2000). Intracranial EEG seizure-onset patterns in neocortical epilepsy. *Epilepsia*;41:297–307.

Lehtovirta M, Partanen J, Kononen M (1995). Spectral analysis in Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism. *Eur J Neurol*; 2: 129-30.

Lehtovirta M, Partanen J, Kononen M, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, et al. (1996). Spectral analysis of EEG in Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism. *Neurobiol Aging*; 17: 523-6.

Lehtovirta M, Partanen J, Kononen M (2000). A longitudinal quantitative EEG study of Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 11: 29-35.

Lennartsson AK, Jonsdottir IH (2011) Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology* 36: 1530–1539.

León-Carrión J, Atutxa AM, Mangas MA, Soto-Moreno A, Pumar, A, et al. (2009) A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70: 192-200.

Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Madrazo-Atutxa A, Soto-Moreno A, Venegas-Moreno E, et al. (2010) Evidence of cognitive and neurophysiological impairment in patients with untreated naïve acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4367–4379.

Leuchter AF, Spar JE, Walter DO, Weiner H (1987). Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's type and multi-infarct dementia. *Arch Gen Psychiatry*; 44: 993-8.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (2004). *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press.

Li G, Millard SP, Peskind ER, Zhang J, Yu CE, Leverenz JB, et al. (2014). Cross-sectional and longitudinal relationships between cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive function in people without cognitive impairment from across the adult life span. *JAMA neurology*.; 71(6):742–51.

Li X, Shao X, Wang N, Wang T, Chen G, Zhou H. (2010 ) Correlation of auditory event-related potentials and magnetic resonance spectroscopy measures in mild cognitive impairment. *Brain Res*. Jul 30;1346:204-12.

Light GA, Swerdlow NR (2015). Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.*; 1344:105-19. doi: 10.1111/nyas.12730. Epub 2015 Mar 9.

Lindau M, Jelic V, Johansson SE, Andersen C, Wahlund L, Almkvist O (2003). Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 15: 106-14.

Linden DEJ (2005) The P300: Where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*, 6 (11): 563-76

Looren de Jong, H., Kok, A., und Van Rooy, J.C. (1989). Stimulus probability and motor response in young and old adults: an ERP study. *Biol. Psychol.* 29, 125–148.

Lubar JF, Congedo M, Askew JH (2003). Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) of cerebral activity in chronic depressive disorder. *Intern J Psychophysiol*; 49(3):175-185.

Luck SJ, Woodman GF, Vogel EK (2000) Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci.* 4(11):432-40.

Ma J, Leung LS (2007). The supramammillo-septal-hippocampal pathway mediates sensorimotor gating impairment and hyperlocomotion induced by MK-801 and ketamine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*;191:961–74.

Magliero A., Bashore T.R., Coles M.G., Donchin E. (1984), On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes, *Psychophysiology* 21 171–186.

Maier N, Nimmrich V, Draguhn A (2003). Cellular and network mechanisms underlying spontaneous sharp wave–ripple complexes in mouse hippocampal slices. *J Physiol*;550:873–87.

Mangun GR, Hillyard SA (1991) Modulations of sensory-evoked brain potentials indicate changes in perceptual processing during visual-spatial priming. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 4: 1057-1074.

Mangun GR, Hillyard SA, Luck SJ (1993) Electrocortical substrates of visual selective attention. En D Meyer y S Konblau (Eds.) Attention and Performance. Vol. 14 (pp. 219-243). Cambridge, Mass: MIT Press.

Mangun GR, Hillyard SA (1995) Mechanisms and models of selective attention. En: Rugg MD y Coles MGH (Eds.) Electrophysiology of mind: event-related brain potentials and cognition (40-85); Oxford, UK: Oxford University Press

Martín-Loeches M, Gil P, Jiménez F, Expósito FJ, Rubia FJ (1991). Topographic maps of brain electrical activity in primary degenerative dementia of Alzheimer type and multiinfarct dementia. *Biol Psychiatry*; 29: 211-23.

Martín-Rodríguez JF, Madrazo-Atutxa A, Venegas-Moreno E, Benito-López P, Gálvez MA , et al. (2013) Neurocognitive Function in Acromegaly after Surgical Resection of GH-Secreting Adenoma versus Naïve Acromegaly. *PLoS ONE* 8(4): e60041. doi:10.1371/journal.pone.0060041

Martínez-Selva JM (1995) Psicofisiología. Madrid: Síntesis.

Maurer K, Dierks T (1992). Functional imaging procedures in dementias: mapping of EEG and evoked potentials. *Acta Neurol Scand*; 139 (Suppl 2): 40-6.

McCann SM, Vijayan E, Negro-Vilar A, Mizunuma H, Mangat H (1984). Gamma aminobutyric acid (GABA), a modulator of anterior pituitary hormone secretion by hypothalamic and pituitary action. *Psychoneuroendocrinology*.;9(2):97-106.

McCann SM, Rettori V (1986). Gamma amino butyric acid (GABA) controls anterior pituitary hormone secretion. *Adv Biochem Psychopharmacol*.;42:173-89.

McCutcheon IE (1994). Management of individual tumor syndromes. Pituitary neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mar;23(1):37-51..

Mecklinger A, Maess B, Opitz B, Pfeifer E, Cheyne D, Weinberg H (1998) A MEG analysis of the P300 in visual discrimination tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 108(1): 45-56.

Melmed S, Ho K, Klibanski A, et al. (1995). Clinical review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec;80(12):3395-402.

Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A (1998). Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* (8):2646-52.

Melmed S (2006) Acromegaly. *N Engl J Med.* 355: 2558–2573.

Melmed, S. (2009) Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*; 119, 3189-202.

Melmed, S. (2011) *The pituitary*, Third edition. DOI:10.1016/B978-0-12-380926-1.10014-8.

Mete, O., Asa, S. L. (2013) Therapeutic implications of accurate classification of pituitary adenomas. *Semin Diagn Pathol*; 30, 158-64.

Mezrich J.E., Moses J.A (1980). Efficient screening for brain-dysfunction. *Biological Psychiatry*, 15, pp. 333–337

Möhler H (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*.;62(1):42-53.

Mölle M, Marshall L, Fehm HL, Born J (2002). EEG theta synchronization conjoined with alpha desynchronization indicate intentional encoding. *Eur J Neurosci*; 15:923-28.

Montalvo I, Gutierrez-Zotes A, Creus M, Monseny R, Ortega L, et al. (2014) Increased Prolactin Levels Are Associated with Impaired Processing Speed in Subjects with Early Psychosis. *PLoS ONE* 9(2): e89428. doi:10.1371/journal.pone.0089428.

Moreno CS, Evans CO, Zhan X, Okor M, et al. (2005). Novel molecular signaling and classification of human clinically nonfunctional pituitary adenomas identified by gene expression profiling and proteomic analyses. *Cancer Res* (22): 10214-22.

Mracek J, Holeckova I, Chytra I, Mork J, Stepanek D, Vesela P (2012). The impact of general versus local anesthesia on early subclinical cognitive function following carotid

endarterectomy evaluated using P3 event-related potentials. *Acta Neurochir (Wien)*. Mar;154(3):433-8.

Mulert C, Jager L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Moller HJ, et al. (2004) Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage*. 22(1):83-94.

Neuhaus AH, Trempler NR, Hahn E, Luborzewski A, Karl C, et al. (2010a) Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia. *Schizophr Res* 124(1-3): 119-126.

Newman CB, Melmed S, George A, et al. (1998). Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.*;83(9):3034-40.

Newman CB (1999). Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.*;28(1):171-90.

Niedermeyer E (2003). Electrophysiology of the frontal lobe. *Clin Electroencephalogr*;34:5–12.

Nishida M, Hirai N, Miwakeichi F, et al. (2004). Theta oscillation in the human anterior cingulate cortex during all-night sleep: an electrocorticographic study. *Neurosci Res*;50:331–41.

Norton JC (1978). The Trail Making Test and Bender background interference procedure as screening devices. *Journal of Clinical Psychology*, 34, pp. 916–922

Nulsen, C.E., Fox, A.M., Hammond, G.R (2010). Processes contributing to forward and backward span: an ERP investigation. *Neuroreport*. 21, 298–302.

Nuwer MR (1988a). Quantitative EEG: II. Frequency analysis and topographic mapping in clinical settings. *J Clin Neurophysiol*; 5: 45-85.

Nuwer MR (1988b). Quantitative EEG: I. Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping. *J Clin Neurophysiol*; 5: 1-43.

Nuwer MR (1990). The development of EEG brain mapping. *J Clin Neurophysiol*; 7: 459-71.

Nuwer M(1997). Assessment of digital EEG, quantitative EEG and EEG brain mapping. Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology*; 49: 277-92.

Nuwer MR, Lehman D, Da Silva FL, Matsuoka S, Sutherling W, Vibert JF (1999). IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol; Suppl* 52: 15-20.

Ohashi Y (1994). The baseline EEG traits and the induced EEG changes by chronic antidepressant medication in patients with major depression: early prediction of clinical outcomes solely based on quantification and mapping of EEG. *Psychiat et Neurol Japonica*; 96(6): 444-460.

Oken BS, Kaye JA (1992). Electrophysiologic function in the healthy extremely old. *Neurology*; 42: 519-26.

O'Kusky JR, Ye P, D'Ercole AJ (2000) Insulin-like growth factor-I promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development. *J Neurosci* 20:8435–8442.

Orban G, Kiss T, Lengyel M, Erdi P (2001). Hippocampal rhythm generation: gammarelated theta-frequency resonance in CA3 interneurons. *Biol Cybern*;84:123–32.

Orjuela-Rojas JM, Martínez-Juárez IE, Ruiz-Chow A, Crail-Melendez D (2015). Treatment of depression in patients with temporal lobe epilepsy: A pilot study of cognitive behavioral therapy vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Epilepsy Behav*. Aug 15;51:176-181. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.07.033.

Ozdemir HH, Demiroren K, Demir CF, Serin MH (2014). Auditory p300 event-related potentials in children with Sydenham's chorea. *Arq Neuropsiquiatr*. Aug;72(8):603-8.

Paisley AN, Trainer PJ (2003). Medical treatment in acromegaly. *Curr Opin Pharmacol.* Dec;3(6):672-7.

Papadakis MA, Grady D, Tiemey MJ, Black D, Wells L, Grunfeld C (1995) Insulin-like growth factor 1 and functional status in healthy older men. *J Am Geriatr Soc*; 43: 1350-1355.

Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, Anogianakis G (2011). Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol.*;122(7):1322-6.

Paranjape RB, Koles ZJ, Lind J (1990). A spatial power spectrum analysis of the electroencephalogram. *Brain Topogr*; 3: 329-36.

Park SA, Lim SR, Kim GS, et al. (2002). Ictal electrocorticographic findings related with surgical outcomes in nonlesional neocortical epilepsy. *Epilepsy Res*;48:199–206.

Park EM, Deal AM, Check DK, Hanson LC, Reeder-Hayes KE, Mayer DK, Yopp JM, Song MK, Muriel AC (2015), Rosenstein DL. Parenting concerns, quality of life, and psychological distress in patients with advanced cancer. *Psychooncology*. Aug 17. doi: 10.1002/pon.3935.

Passero S, Racahi R, Vatti G, Burgalassi L, Battistini N (1995). Quantitative EEG mapping, regional cerebral blood flow and neuropsychological function in Alzheimer's disease. *Dementia*; 6: 148-56

Penttila M, Partanen JV, Soininen H, Riekkinen PJ (1985). Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 60: 1-6.

Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA, Biermasz NR (2012). Cognitive impairment and psychopathology in patients with pituitary diseases. *Neth J Med.* ;70(6):255-60.

Periañez JA, Ríos M, Barceló F, Madrid E, Ruz M (2007) Neuroimagen y atención. En F Maestú, M Ríos y R Cabestrero. *Neuroimagen: Técnicas y Procesos Cognitivos*. Barcelona. Elsevier-Masson.

Pizzagalli DA, Oakes TR, Fox AS, Chung MK, Larson CL, Abercrombie HC, et al. (2004). Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Molec Psychiatry*; 9(4): 325, 393-405.

Prichep LS, John ER (1986). Neurometrics: clinical applications. In Lopes da Silva FH, van Leeuwen WS, Remond A, eds. *Clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals*. Amsterdam: Elsevier;. p. 153-70

Polich J, Howard L, Starr A (1985). Effects of age on the P300 component of the event-related potential from auditory stimuli: peak definition, variation, and measurement. *J Gerontol.* ;40(6):721-6

Polich J (1987) Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 68(4):311-20.

Polich, J. P300 in the evaluation of aging and dementia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* (1991) 42, 304–323.

Polich J., Herbst K.L (2000)., P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings, *Int. J. Psychophysiol.* 38; 3–19.

Polich J (2003) *Detection of change: event-related potential and fMRI findings*. Boston: Kluwer Academic Publishers.

Polich, J. (2007) Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2128–2148

Ponomarenko AA, Chepurnova NE, Chepurnov SA, Haas HL (2002). Hippocampal ripple oscillations (200 Hz) in mechanisms of memory consolidation. *Usp Fiziol Nauk*;33(4):34–42.

Pontone GM, Bakker CC, Chen S, Mari Z, Marsh L, Rabins PV, Williams JR, Bassett SS. (2015) The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* Aug 18. doi: 10.1002/gps.4350.

Poreh A, Miller A, Dines P, Levin J (2012). Decomposition of the Trail Making Test—Reliability and Validity of a Computer Assisted Method for Data Collection. *Archives of Assessment Psychology*; 2:57–72.

Porjesz B, Rangaswamy M, Kamarajan C, Jones KA, Padmanabhapillai A, Begleiter H (2005). The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. Invited review. *Clin Neurophysiol*; 116: 993-1018.

Powers M (2012). GABA supplementation and growth hormone response. *Med Sport Sci*;59:36-46. doi: 10.1159/000341944. Epub 2012 Oct 15.

Prichep LS, Mas FG, Hollander E, Liebowitz M, John ER, Almas M, et al. (1993). Quantitative electroencephalographic (qEEG) subtyping of obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res*; 50: 25-32.

Prichep LS, Alper KR, Kowalik S, Merkin H, Tom M, John ER, et al. (1996). Quantitative electroencephalographic characteristics of crack cocaine dependence. *Biol Psychiatry*; 40: 986-93.

Prichep LS, John ER (1997). Quantitative EEG (qEEG) and psychiatric classification. *Psychiatry Res Neuroimag*; 68: 162-3.

Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatr*; 45:1085-98.

Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, et al. (1994). Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*;41(1):95-102.

Rampp S, Stefan H (2006). Fast activity as a surrogate marker of epileptic network function. *Clin Neurophysiol*;117:2111–7.

Rapp PE, Keyser DO, Albano A, Hernandez R, Gibson DB, Zambon RA, Hairston WD, Hughes JD, Krystal A, Nichols AS (2015). Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods. *Front Hum Neurosci*.4; 9:11.doi: 10.3389/fnhum.2015.00011. eCollection 2015.

Regan D (1988) Human Brain Electrophysiology: Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine (2<sup>a</sup> ed). New York: Elsevier.

Reitan RM (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*; 8: 271–276

Reitan, R. M., Wolfson, D. (1992). *The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation* (2nd ed.). Tucson, AZ: Neuropsychology Press.

Rodin E. Paper recordings of ultrafast frequencies in experimental epilepsy (2005). *Clin EEG Neurosci*;36:263–70.

Rodríguez G, Nobili F, Arrigo A, Priano F, de Carli F, Francione S, et al. (1996). Prognostic significance of quantitative electroencephalography in Alzheimer patients: preliminary observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 99: 123-8.

Rodríguez-Valdés R., Manrique-Suárez V., Álvarez-Amador A., Galán-García L., Fernández-García Y., López-Cánovas L., Riverón A.M., Bobes-León M.A. (2008), Análisis espectral del electroencefalograma en sujetos con deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*; 46 (5): 267-272.

Rollero A, Murialdo G, Fonzi Set al. (1998). Relationship between cognitive function, growth hormone and insulin-like growth factor I plasma levels in aged subjects. *Neuropsychobiology*; 38: 73-79.

Rogers RL, Basile LF, Papanicolaou AC, Bourbon TW, Eisenberg HM (1993) Visual evoked magnetic fields reveal activity in the superior temporal sulcus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 86(5):344-7.

Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbush R, Quabbe HJ, Pefersenn S (2007). Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*; 156(2): 203-16.

Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM (2010). EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression. *Clin EEG Neurosci*;41(4):203-10.

Sandret L, Maison P, Chanson P (2011). Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 16.

Sanz J, Vazquez C (1998) [Reliability, validity, and normative data of the Beck Depression Inventory]. *Psicothema* 10:303–318

Sartorio A, Conti A, Molinari E, Riva G, Morabito F, Faglia G (1996). Growth, growth hormone and cognitive functions. *Horm Res*; 45: 23-29.

Schwilden H. (2006). Concepts of EEG processing: from power spectrum to bispectrum, fractals, entropies and all that. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*;20(1):31-48.

Shaheen EA, Shohdy SS, Abd Al Raouf M, Mohamed El Abd S, Abd Elhamid A (2011). Relation between language, audio-vocal psycholinguistic abilities and P300 in children having specific language impairment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Sep;75(9):1117-22.

Sievers C, Sämann PG, Pfister H, Dimopoulou C, Czisch M, et al. (2012) Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates. *Pituitary* 15: 350–357.

Sievers C, Sämann PG, Dose T, Dimopoulou C, Spieler D, et al. (2009) Macroscopic brain architecture changes and white matter pathology in acromegaly: a clinicoradiological study. *Pituitary* 12: 177–185.

Sievers C, Sämann PG, Pfister H, Dimopoulou C, Czisch M, Roemmler J, Schopohl J, Stalla GK, Zihl J (2012). Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates. *Pituitary*. Sep;15(3):350-7.

Simkin DR, Thatcher RW, Lubar J. (2014). Quantitative EEG and neurofeedback in children and adolescents: anxiety disorders, depressive disorders, comorbid addiction

and attention-deficit/hyperactivity disorder, and brain injury. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.*;23(3):427-64.

Spalletta G, Ripa A, Caltagirone C (2005) Symptom profile of DSM-IV major and minor depressive disorders in first-ever stroke patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 13:108–115

Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Jhung D, Fried I, Engel J. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Ann Neurol* (2004);56:108–15.

Steriade M, Amzica F, Contreras D (1996) Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J Neurosci* 16:392–417

Sundgren M, Nikulin VV, Maurex L, Wahlin Å, Piehl F, Brismar T (2015) P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* Apr;126(4):689-97.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John R (1965) Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science.* 150 (700): 1187-8.

Szcześniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J (2015). The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv Clin Exp Med.* Jan-Feb;24(1):167-72.

Szelies B, Mielke R, Herholz K, Heiss WD (1994). Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 91: 131-9.

Taboada, G. F., Luque, R. M., Neto, L. V., Machado Ede, O., Sbaffi, B. C., Domingues, R. C. et al.(2008) Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol*; 158, 295-303.

Takano T, Ogawa T (1998). Characterization of developmental changes in EEG-gamma band activity during childhood using the autoregressive model. *Acta Paediatr Jpn*;40:446–52.

Tanriverdi F, Yapislar H, Karaca Z, Unluhizarci K, Suer C, et al. (2009) Evaluation of cognitive performance by using P300 auditory event related potentials (ERPs) in patients with growth hormone (GH) deficiency and acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 19: 24–30.

Tascilar ME, Turkkahraman D, Oz O, Yucel M, Taskesen M, Eker I, Abaci A, Dundaroz R, Ulas UH (2011). P300 auditory event-related potentials in children with obesity: is childhood obesity related to impairment in cognitive functions?. *Pediatr Diabetes*.;12(7):589-95.

Thatcher RW, Walker RA, Gerson I, Geisler FH (1989) EEG discriminant analyses of mild head trauma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 73:94–106.

Theodoropoulou, M., Stalla, G. K. (2013). Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol*; 34, 228-52.

Tiemensma J, Biermasz NR, van der Mast RC, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, et al. (2010) Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 392–402.

Tombaugh TN (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*.; 19(2):203–14.

Tonner PH, Bein B. (2006). Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*.;20(1):147-59.

Torner L, Tinajero E, Lajud N, Quintanar-Stephano A, Olvera-Cortes E (2013) Hyperprolactinemia impairs object recognition without altering spatial learning in male rats. *Behav Brain Res* 252: 32–39.

Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. (2000). Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. Apr 20;342(16):1171-7.

Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, Christ ER (2005). Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol*; 63: 103-110.

Triantafyllou N.I., Aivalis N., Alexopoulos S., Romessis N., Gerontas A, Stavropoulos P., Sfagos C., Athanassopoulou A., Gouliamos A., Papageorgiou C. (1997), Cognitive function in non-demented individuals complaining of short-term memory disturbances: a study with event-related potentials (P300) and brain CT scan, *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 37:317–320.

Trouillas, J., Roy, P., Sturm, N., Dantony, E., Cortet-Rudelli, C., Viennet, G. et al. (2013) A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*; 126, 123-35.

Tsang EW, Koren SA, Persinger MA (2004). Power increases within the gamma range over the frontal and occipital regions during acute exposures to cerebrally counterclockwise rotating magnetic fields with specific derivatives of change. *Int J Neurosci*;114:1183–93.

Tzelepi A, Bezerianos T, Bodis-Wollner I (2000). Functional properties of sub-bands of oscillatory brain waves to pattern visual stimulation in man. *Clin Neurophysiol*;111:259–69.

Van Dam P. S., Aleman A., de Vries W. R., Deijen J. B., van der Veen E. A., de Haan E. H, F, Koppeschaar H, P, F (2000). Growth hormone, insulin-like growth factor I and cognitive function in adults. *Growth Hormone & IGF Research, Supplement B*, S69-S73

Vaquero E, Cardoso MJ, Vázquez M y Gómez C (2004) Gender differences in event-related potentials during visual-spatial attention. *International Journal of Neuroscience*, 114 (4): 541-57.

Vázquez M, Vaquero E, Cardoso MJ, Gómez C (2002) Significado funcional de los componentes de los Potenciales Evocados visuales en el proceso de atención al espacio y a los objetos. *Cognitiva*. 14 (2): 213-34.

Vázquez-Marrufo M, González-Rosa JJ, Galvao-Carmona A, Hidalgo-Muñoz A, Borges M, Peña JL, Izquierdo G (2013). Retest reliability of individual p3 topography assessed by high density electroencephalography. *PLoS One*. May 1;8(5):e62523

Verleger R (1988) The true P3 is hard to see: some comments on Kok's (1986) paper on degraded stimuli. *Biol Psychol*. 27(1):45-50.

Verleger R (1997)., On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry, *Psychophysiology* 34:131–156.

Vitiello MV, Merriam GR, Moe KE et al. (1999). IGF-1 correlates with cognitive function in healthy older men and estrogenized women. *Gerontologist*; 39:6 (abstract).

Volf NV, Passynkova NR (2002). EEG mapping in seasonal affective disorder. *J Affect Disord*; 72(1): 61-69.

Wang G, Takigawa M (1992). Directed coherence as a measured of interhemispheric correlation of EEG. *Int J Psychophysiol*; 13: 119-28.

Webb SM(2006a). Quality of life in acromegaly. *Neuroendocrinology*; 83: 224-229.

Webb,SM; Badia, X; Surinach, NL (2006b). "Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study".*EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY*, 155 (2): 269-277AUG.

Werkle-Bergner, M., R. Freunberger, M. C. Sander, U. Lindenberger, and W. Klimesch. 2012. Inter-individual performance differences in younger and older adults differentially relate to amplitude modulations and phase stability of oscillations controlling working memory contents. *NeuroImage* 60:71–82.

Westerhausen R, Bless J, Kompus K (2015). Behavioral Laterality and Aging: The Free-Recall Dichotic-Listening Right-Ear Advantage Increases With Age. *Dev Neuropsychol*. Jul;40(5):313-27.

Wijers AA, Okita T, Mulder G, Mulder LJ, Lorist MM, Poiesz R, et al. (1987) Visual search and spatial attention: ERPs in focused and divided attention conditions. *Biol Psychol.* 25(1):33-60.

Wilson MA, Languis ML (1990) A topographic study of differences in the P300 between introverts and extroverts. *Brain topography.* 2: 269-274.

Womelsdorf T, Fries P (2006). Neuronal coherence during selective attentional processing and sensory–motor integration. *J Physiol Paris;* 100: 182-93.

Woods DL, Wyma JM, Herron TJ, Yund EW (2015) The Effects of Aging, Malingering, and Traumatic Brain Injury on Computerized Trail-Making Test Performance. *PLoS ONE* 10(6): e0124345. doi:10.1371/journal.pone.0124345

Worden MS, Foxe JJ, Wang N, Simpson GV (2000) Anticipatory Biasing of Visuospatial Attention Indexed by Retinotopically Specific  $\alpha$ -Band Electroencephalography Increases over Occipital Cortex. *The Journal of Neuroscience,* 20 (6).

Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takoshita A, Morita K, Takano K, et al. (2007). A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery;* 61(3): 580-4.

Yamaguchi S, Knight RT (1991) P300 generation by novel somatosensory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 78(1):50-5.

Yang JC, Simon C, Niu YQ, Bogost M, Schneider A, Tassone F, Seritan A, Grigsby J, Hagerman PJ, Hagerman RJ, Olichney JM (2013). Phenotypes of hypofrontality in older female fragile X premutation carriers. *Ann Neurol.;*74(2):275-83.

Yedinak CG, Fleseriu M (2014). Self-perception of cognitive function among patients with active acromegaly, controlled acromegaly, and non-functional pituitary adenoma: a pilot study. *Endocrine.;*46(3):585-93.

Zappoli R, Versari A, Paganini M (1995). Brain electrical activity (quantitative EEG and bit-mapping neurocognitive CNV components), psychometrics and clinical findings in

presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. *Ital J Neurol Sci*; 16: 341-76.

Zola-Morgan S, Squire LR (1993) Neuroanatomy of memory. *Annu Rev Neurosci* 16:547–563.