

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
Capitán Roberto Rodríguez Fernández
MORON

Potenciales evocados visuales a patrón empleando estímulos no convencionales en pacientes con neuropatía óptica epidémica cubana en la provincia Ciego de Ávila
Visual evoked potentials a pattern using non conventional stimuli in patients with cuban epidemic diabetic eye disease in Ciego de Avila province

Seidel Guerra López (1), Lourdes María García Álvarez (2), María de los Ángeles Pedroso Rodríguez (3), Eneida Moreira Guillen (4), Denis A. Mesa Borroto (5).

RESUMEN

Se realizó un estudio experimental comparando dos formas de estimulación visual a pacientes con la Forma Óptica de la Neuropatía Epidémica Cubana (FONEC) en la provincia de Ciego de Ávila, para evaluar si el empleo de estímulos visuales dirigidos selectivamente al tipo de afectación neurooftalmológica incrementa la eficiencia diagnóstica del Potencial Evocado Visual a Patrón (PEV-P) en la FONEC. Se utilizaron dos condiciones de estimulación visual (CE): 1) Campo completo (16 x 12 grados sobre la retina) y Tamaño de Cuadrícula (TC) de 20' de arco; 2) Campo completo y TC de 5' de arco. Con un análisis de varianza se evaluó la influencia del grupo y el tamaño de cuadrícula sobre la latencia y amplitud de P100 en pacientes y controles. Los valores medios de latencia más prolongados se encontraron en los enfermos para las dos CE. Asimismo, se constataron valores medios menores para la amplitud. Se realiza también la clasificación individual de los potenciales tomando como criterios de anormalidad latencia del P100 mayor media más 2,5 desviación estándar del grupo control o ausencia del componente. El cálculo de la sensibilidad y del índice de verosimilitud positivo y negativo demostró que la CE donde se empleó TC de 5' de arco aventajó a la CE en que se utilizó un TC de 20' de arco. Nuestros resultados nos permitieron concluir que el empleo de estímulos visuales adecuados al tipo de lesión clínica incrementa la efectividad diagnóstica del PEV-P.

Palabras clave: POTENCIALES EVOCADOS VISUALES, NEUROPATIA OPTICA.

1. Especialista de 2do Grado en Neurofisiología Clínica. Profesor Asistente.
2. Especialista de 1er Grado en M.G.I. y Oftalmología.
3. Especialista de 1er. Grado en Neurofisiología Clínica.
4. Especialista de 1er Grado en Oftalmología. Profesor Asistente.
5. Especialista de 1er Grado en Urología. Profesor Instructor.

INTRODUCCION

En el año 1993 nuestro país fue azotado por una epidemia de Neuropatía (1). Esta enfermedad se caracterizó por 2 variantes clínicas: una forma óptica y una periférica, a punto de partida del predominio de sintomatología visual o la presencia de trastornos neurosensoriales periféricos en los pacientes afectados (1,2). La variante clínica óptica se comportó en forma de una neuritis óptica retrobulbar, presentando pérdida progresiva de la visión, dificultad para la visión de colores y pequeños escotomas centrales o cecocentrales (1-3). Los Potenciales Evocados Visuales se utilizaron con el objetivo de contribuir a un mejor diagnóstico clínico y a la

caracterización fisiopatológica de la enfermedad (3). El PEV-P se le realizó a todos los pacientes con la FONEC, revelando que aproximadamente entre el 40% y 60% de los pacientes diagnosticados clínicamente, presentaban resultados normales (3). Esta baja sensibilidad del método podía deberse a las condiciones de estimulación utilizadas entonces. La respuesta anormal resultante de un escotoma pequeño ocasionado por lesiones desmielinizantes discretas de las células ganglionares que inervan la región foveal puede quedar enmascarada por los grandes potenciales generados en la retina periférica indemne (3,4). Para explorar detalladamente el funcionamiento del haz papilo-macular es recomendable el uso de cuadrículas con un tamaño inferior a los 30' de arco (2-6). En el caso de la FONEC sería necesario examinar si modificando las características del estímulo visual en función de la naturaleza de las anomalías clínicas encontradas en el examen neuro-oftalmológico pudiera incrementarse la sensibilidad diagnóstica del PEV-P y que constituya una herramienta más valiosa para evaluar nuestros pacientes.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio experimental para comparar dos formas de estimulación visual a pacientes con la FONEC en la provincia de Ciego de Ávila. Se estudiaron 20 individuos (12 hombres y 8 mujeres) con el diagnóstico clínico de FONEC. Con el perímetro convencional de Goldmann se comprobó la presencia o no de escotomas centrales o cecocentral. El grupo control estuvo formado por 20 sujetos neurooftalmológicamente normales.

Condiciones de registro: Los PEV-P se registraron en la NEURONICA-02. Se utilizó una derivación bipolar con el electrodo positivo en Fz y el negativo en Oz. La tierra se colocó en Fpz, la ganancia en 100 000; se filtró entre 0.5 y 100 Hz y se promediaron 100 registros. El tiempo de análisis fue de 300 ms. Y la frecuencia de inversión fue de 2 cps.

Condiciones de estimulación:

1. Estimulación a campo completo y cuadrícula grande (CG), subtiende un ángulo de 16 x 12° con un tamaño de cuadrícula (TC) de 20' de arco.
2. Estimulación a campo completo y cuadrícula pequeña (CP), subtiende un ángulo de 16 x 12° con un TC de 5' de arco.

Mediciones: Las mediciones de amplitud fueron referidas contra la línea de base.

- Latencia y amplitud del pico N75 (primera deflexión negativa).
- Latencia y amplitud del pico P100 (primera deflexión positiva).
- Latencia y amplitud del pico N145 (segunda deflexión negativa).

Análisis estadístico: Mediante el paquete estadístico C.S.S. se realizó una descripción estadística de los parámetros amplitud y latencia medidos para controles y pacientes con la FONEC. Se examinó la distribución de variables utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el análisis de varianza univariado (ANOVA) de medidas repetidas para evaluar los efectos de las diferentes condiciones de estimulación sobre la latencia y/o amplitud del componente P100 en controles y enfermos.

Análisis de la eficiencia diagnóstica del PEV-P: La efectividad del PEV-P en la discriminación de pacientes y controles se examinó tomando como criterio de verdad el resultado de la evaluación clínica. En los PEV-P fueron clasificados como anormales todos los registros con latencia del componente P100 que excedía la norma (media + 2.5 desviación estándar calculada para cada condición de estimulación con los valores de los sujetos controles). La ausencia del componente se consideró como criterio de anormalidad. Luego se procedió al cálculo de la sensibilidad, la especificidad, la proporción de falsos positivos y la proporción de falsos negativos.

RESULTADOS Y DISCUSION

Descripción del PEV-P en el grupo control. Los PEV-P obtenidos en el grupo control evidencian la morfología trifásica del potencial dada por la presencia de los componentes N75, P100 y N145. Reduciendo el TC se prolongó la latencia del componente P100. La detectabilidad de cada uno de los 3 componentes del PEV-P es diferente y varía en función del tipo de estímulo visual. El componente (P100) estuvo presente en el 100% de los registros monoculares del grupo control para las 2 CE. El componente N75 alcanzó un alto índice de detectabilidad en ambas formas de estimulación (78.3%). La detectabilidad del N145 fue superior en la primera CE. Una prueba de diferencia entre proporciones indica que esta disminución de la detectabilidad del N145 para la segunda CE no resultó estadísticamente significativa.

Resultados similares han sido reportados consistentemente en la literatura (8,9-11). Peter y Bjorn Jakobsson demostraron un incremento de la latencia del PEV-P “transient” y de la fase, al incrementar la frecuencia espacial no relacionado con los cambios en el contraste (12).

Descripción del PEV-P en el grupo de FONEC: Comparando las respuestas obtenidas a la estimulación monocular derecha e izquierda en cada CE de los pacientes con la FONEC se observó que aun cuando se identifica un componente P100 en las respuestas a campo completo para las 2 CE, su morfología difiere de la encontrada en los PEV-P de los controles. En la FONEC las respuestas son menos sincrónicas y el componente P100 está ensanchado y disminuye de amplitud.

Si bien la latencia de este componente es aparentemente normal en la CE 1, está significativamente prolongada en la respuesta obtenida para la segunda CE.

Otro aspecto a destacar es la morfología en “W” que se aprecia en algunos de los registros (segunda CE, estimulación monocular izquierda). Esta variante morfológica se presentó frecuentemente dentro de la FONEC y en ningún caso del grupo control. La detectabilidad de la morfología en “W” para las CG fue de 34 % y para la CP de un 66 %. Esta variante morfológica aparece en varios reportes sobre Neuritis óptica (11-16).

Efecto de la condición de estimulación: Para poder examinar la influencia de las diferentes CE sobre la latencia y/o amplitud del componente P100 en pacientes y controles se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas. En cada caso el modelo de ANOVA evaluado tenía como factor interindividuo el grupo (2 niveles: FONEC y control) y como factor de medidas repetidas el tamaño de la cuadrícula (2 niveles). El análisis se realizó por separado para la latencia y la amplitud del componente P100, colapsando en cada caso los valores correspondientes a ambas respuestas monoculares. Previamente se comprobó tanto en el grupo FONEC como en el grupo control (utilizando pruebas T pareadas) que no existían diferencias significativas al comparar los valores de latencia y/o amplitud del P100 entre las respuestas monoculares derecha e izquierda en cada CE.

Los resultados definidos en el ANOVA con los valores de latencia indican que esta diferencia en la latencia ocurre a expensas de los pacientes, que presentan latencias mayores que los controles. Asimismo, se encontró un efecto significativo (e independiente del grupo) del TC. Al reducir el tamaño de la cuadrícula, se produce también un incremento significativo de latencia que se observa tanto en pacientes como en controles (Tabla # 1). Resultados similares son reportados por varios autores al reducir el TC (13,16).

Tabla 1. Resultado del ANOVA realizado para la latencia del P100.

Efecto	G/L	F	P
1. Grupo	1/31	88.5807	0.00000
2. Cuadrícula G	1/31	78.6421	0.00000
3. Cuadrícula P	1/31	32.5652	0.00000
Interacción 1x2	1/31	5.3730	0.02568
Interacción 1x3	1/31	42.4520	0.00000
Interacción 2x3	1/31	7.0844	0.01076
Interacción 1x2x3	1/31	2.9773	0.09084

Resultados del ANOVA realizado a partir de los valores de amplitud: Como puede observarse en la Tabla # 2, también en este caso se evidencian efectos significativos de los tres factores principales sobre la amplitud de la P100. Los pacientes tienen valores menores de amplitud de la P100 con respecto a los controles en todos las CE. Asimismo, la reducción del tamaño de la cuadrícula produce un decremento de la amplitud de P100.

Tabla 2. Resultados del ANOVA realizado para la amplitud de P100.

Efecto	G/L	F	P
1. Grupo	1/4	53.9205	0.00000
2. Cuadrícula G	1/54	37.5152	0.00000
3. Cuadrícula P	1/54	178.501	0.00000
Interacción 1x2	1/54	1.1984	0.27809
Interacción 1x3	1/54	4.0788	0.04568
Interacción 2x3	1/54	0.1080	0.74184
Interacción 1x2x3	1/54	5.4362	0.02214

Análisis de la efectividad diagnóstica del PEV-P en las diferentes condiciones de estimulación: La incidencia de respuestas clasificadas como anormales en los controles fue baja en los 2 CE (sólo 2 registros presentaron valores de latencia fuera del límite normativo). En cambio, en los pacientes con la FONEC la incidencia de anomalías fue mayor. Es alarmante como al reducir el tamaño de la cuadrícula de 20' a 5' de arco se produce un notable incremento en la incidencia de respuestas anormales en los pacientes. El hecho de que este tipo de estimulación resulte más eficaz en la detección de anomalías, se potencia si tenemos en cuenta que el fenómeno antes descrito ocurre selectivamente a expensas de pacientes. Para poder describir en una forma más precisa la efectividad diagnóstica del PEV-P se calcularon para cada uno de los 2 CE algunos indicadores cuantitativos como la sensibilidad y especificidad, la proporción de falsos positivos (como del grupo control con resultados anormales en el PEV-P). Asimismo, se calcularon otros indicadores de la eficiencia diagnóstica global como los índices de verosimilitud para el diagnóstico positivo (VP+) y para el diagnóstico negativo (VP-) y la relación o cociente entre ambos (VP+/VP-). Estos resultados se observan en la Tabla # 3.

La proporción de falsos negativos del PEV-P decrece o lo que es lo mismo, la sensibilidad se incrementa cuando se introduce la reducción de TC (la mayor sensibilidad se alcanza en la condición de cuadrícula de 5' de arco). Sin embargo, el comportamiento de la especificidad no es homogéneo ya que existe una proporción (aunque pequeña) de registros en el grupo control cuyos valores de latencia exceden el límite normativo. Esta proporción se distribuye indistintamente en los dos CE, aunque es algo mayor para CG como quiera que el cociente de

eficiencia global es mayor para la estimulación con CP respecto a CG.

Tabla 3. Magnitudes alcanzadas por los diferentes parámetros utilizados para medir la eficiencia diagnóstica del PEV-P en las cuatro condiciones de estimulación.

Parámetro	CG (%)	CP (%)
Sensibilidad	63.58	79.22
Especificidad	91.66	95.83
Razón de falsos +	8.88	4.93
Razón de falsos -	42.58	27.87
VP+	8.51	18.78
VP-	0.43	0.22
VP+/VP-	18.79	85.00

Por último, debemos considerar nuestros resultados acerca del efecto de las modificaciones realizadas al estímulo visual sobre la eficiencia diagnóstica global del PEV-P. La alta especificidad encontrada para el PEV-P en las 2 condiciones experimentales (entre 91.6 y 95.8%) unido al bajo valor del índice de verosimilitud negativa apoya la utilización de esta prueba como un instrumento para predecir normalidad. La sensibilidad diagnóstica estimada para el PEV-P fue relativamente baja, sobre todo con la estimulada a cuadrícula de 20' de arco. Esto quiere decir que con esta forma de estimulación visual una proporción considerable de pacientes sería clasificada como normales.

CONCLUSIONES

1. La reducción de las dimensiones de la cuadrícula permite adecuar el estímulo visual al tipo de lesión presente en la FONEC y contribuye a elevar la eficacia diagnóstica del examen mediante PEV-P.
2. Las modificaciones observadas en los controles, de la latencia y/o la amplitud de P100 en función de la reducción del tamaño de la cuadrícula, sugieren una respuesta más circunscrita a la región foveal.
3. Teniendo en cuenta el comportamiento en los pacientes de la latencia y amplitud de P100 en las diferentes condiciones de estimulación exploradas, sugerimos que en la FONEC pudiera estar presente un daño axonal bilateral con una localización probable a nivel del nervio óptico y con predominio sobre las fibras del haz papilo-macular.

ABSTRACT

An experimental study was done comparing two ways of visual stimulation to patients with cuban form of Cuban epidemic diabetic eye disease (CFCEED) in Ciego de Avila province to evaluate if the use of visual stimuli selectively directed to the type of neuroaphtalmological damage increase the diagnostic efficiency of the visual evoked potential pattern in CFCEED. Two conditions of visual stimulation were used: 1) whole field (16x12 grades over the retina) and quadricle size (QS) over latency and width of p 100 in patients and control. The more prolonged mean values of latency were found in ill patients for the two visual stimulation. Likewise mean values lowered for the width were seen. Individual classification of the potential was done taking as abnormality criteria latency of P 100 higher than the media more 2.5 standard of the control group or component absence. The sensibility calculation and probability index, positive and negative showed that visual stimulation where QS of 5' of arch surpassed visual stimulation in the sense that arch of 20' was used. Our results allowed us to conclude that the use of visual stimuli adequate to the kind of clinical injury increased the diagnostic effectiveness of visual Evoked pattern.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Grupo Operativo Nacional. Informe Neuropatía Epidémica. Ciudad de La Habana: MINSAP; 1993.
2. Hernández DA. Caracterizaciones electrofisiológicas en un grupo de pacientes portadores de neuropatía óptica bilateral [tesis]. Ciudad de La Habana: INN; 1993.
3. Montoya PA. Estudio de la respuesta central estacionaria provocada por la estimulación visual mediante la inversión del patrón [tesis]. Ciudad de La Habana: ISCM; 1994.
4. Meredith JT, Celesia CG. Pattern reversal visual evoked potentials and retinal eccentricity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;56:243-53.
5. Kris AL. Setting an EP laboratory. In: Holliday AM. *Evoked potentials in clinical testing*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 1-44.
6. Bodis WL. Sensory evoked potentials. PERG, VEP, and SEP. *Current opinion in Neurology and Neurosurgery* 1996;5:716-26.
7. Van DJ. What is the validity of an "abnormal" evoked or event-related potentials in MS? Auditory and visual evoked and event-related potential in multiple sclerosis patients and normal subjects. *J Neurol Sci* 2003;109:11-7.
8. Chiappa KH. *Evoked potentials in clinical medicine*. 2 ed. New York: Raven Press; 1990.
9. Sokol S. The visually evoked cortical potentials in optic nerve and visual pathway disorders. *Electrophysiology testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway*. USA: American Academy of Ophthalmology; 1998.
10. Holliday AM. *Evoked potentials in clinical testing*. New York: Churchill Livingstone; 1982.
11. Celesia CJ, Kaufman D. Pattern ERG and visual evoked potentials in morfopathies and optic nerve disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;5:726-35.
12. Jakobson P, Johansson B. The effect of spatial frequency and contrast of latency in visual evoked potential. *Ophthalmology* 1993;79:187-94.
13. Asselman P, Chadwick DW, Marsden CD. Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. *Brain* 2004;58:261-82.
14. Hevericci M, Wenzel D, Freund HJ. The comparison of small size rectangle and checkerboard stimulation for the evaluation of delayed visual evoked response and electroretinogram. *Br J Ophthalmol* 1990;62:227-39.
15. Ikeda H, Tremain KE, Sanders MD. Neurophysiological investigations in optic nerve disease. Combined assessment of the visual evoked response and electroretinogram. *Brain* 2002;100:119-36.
16. Kupersmith M, Weiss PA, Carr RE. The visual evoked potentials in tobacco-alcohol. *Am J Ophthalmol* 2004;95:307-14.