



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

“CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD DE LA ALTERACIÓN DE LOS POTENCIALES EVOCADOS MULTIMODALES Y LA DISCAPACIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA
CLÍNICA

P R E S E N T A:

DR. JOSÉ ANTONIO SARÁCHAGA CARPIO

TUTOR: DR. JORGE BURGOS CENTENO
ASESOR METODOLÓGICO:
DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA



MÉXICO, D.F. FEBRERO, 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Encargado de la Dirección de Enseñanza

Dra. María del Carmen Fernández González-Aragón
Profesora Titular del Curso de Neurofisiología Clínica

Dr. Jorge Burgos Centeno
Tutor de Tesis

AGRADECIMIENTO

En primer lugar quiero agradecer a Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado. Quiero agradecer también a mis familiares allá en Perú que en todo momento estuvieron apoyándome y al pendiente de mi estancia en este país hermano que me abrió sus puertas.

Agradezco a todo el personal del Departamento de Neurofisiología Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez que de una u otra manera influyeron en mi formación como especialista. Debo mencionar gratitud a mis maestros: Dra. Ma. Carmen Fernández González Aragón, Dr. Álvaro Moreno Avellán, Dra. Vanessa Alatraste Booth, Dr. Jorge Burgos Centeno y Dr. Daniel San Juan Orta por su constante apoyo y dedicación en la enseñanza-aprendizaje del contenido del curso en sus respectivas áreas de trabajo así como por su amistad incondicional.

Gracias también a mis queridas compañeras, que me apoyaron y me permitieron entrar en sus vidas durante estos dos años de convivencia dentro y fuera del salón de clase: Elizabeth, Daniela y Aura, gracias.

Agradezco a mis asesores de tesis: Dr. Jorge Burgos Centeno y Dr. José de Jesús Flores Rivera que gracias a sus experiencias supieron encaminar la realización de esta tesis.

ÍNDICE

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN.....	5
I. ANTECEDENTES.....	6
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
III. HIPÓTESIS.....	14
IV. OBJETIVOS.....	15
V. JUSTIFICACIÓN.....	15
VI. METODOLOGÍA.....	16
VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
VIII. RESULTADOS.....	19
IX. DISCUSIÓN.....	23
X. CONCLUSIONES.....	27
XI. SUGERENCIAS.....	28
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS.....	37

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

Introducción. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central que afecta la capacidad del encéfalo para controlar funciones como el habla, la vista, el sistema locomotor, etc. Los potenciales evocados multimodales (PEMM) exploran parcelas limitadas del sistema nervioso central, vías sensoriales, motoras y sus medidas son cuantificables ofreciendo información sobre aspectos funcionales que no se valoran en la resonancia magnética. La discapacidad en pacientes con EM se puede valorar por medio de la escala extendida del estado de discapacidad (EDSS). **Material y Métodos.** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se estudiaron los expedientes clínicos de pacientes con EM en quienes se habían realizado estudios de PEMM. Se correlacionaron los puntajes tanto de la severidad de la alteración de los PEMM como la discapacidad en pacientes con EM. Para tal correlación se utilizó la prueba estadística de correlación de Spearman con una significancia de $p < 0.05$. **Resultados.** Se obtuvieron 50 pacientes (33F/17M), edades entre 15 y 76 años, con un total de estudios de PEV=48, PEATC=47 y PESS=49. En la EDSS se encontró: Leve=18, Moderada=14 y Severa=18. La correlación de PEMM versus la escala EDSS en pacientes con EM fue de $r = 0.76$; $p = 0.03$. **Conclusiones:** Existe una correlación positiva entre los PEMM y EDSS en pacientes con esclerosis múltiple. Estos resultados indican que los potenciales evocados en pacientes con EM correlacionan bien con la discapacidad y con la severidad del involucro de vías sensitivas y motoras.

I. ANTECEDENTES

Los potenciales evocados multimodales (visuales, auditivos de tallo cerebral y somatosensoriales de corta latencia) son pruebas diagnósticas confiables que proporcionan resultados reproducibles en la práctica clínica de rutina. Brindan una medida objetiva de la función en sus sistemas y tractos sensitivos relacionados y han sido estudiados en grandes grupos de sujetos normales y en pacientes con una amplia variedad de enfermedades neurológicas (1, 8)

La utilidad clínica de los potenciales evocados multimodales (PEMM) se basa en su capacidad para: 1) demostrar función anormal del sistema sensitivo cuando la historia y/o examen neurológico son equívocos; 2) revelar la presencia de disfunción clínica insospechada en un sistema sensitivo cuando se sospecha de enfermedad desmielinizante debido a signos y/o síntomas en otra área del sistema nervioso central; 3) ayudar a definir la distribución anatómica del proceso de la enfermedad; y 4) monitorizar los cambios objetivamente durante el tiempo de la enfermedad del paciente (8).

Así pues, los potenciales evocados nos van a permitir una aproximación funcional y anatómica a la lesión en el sistema nervioso central, pero, como veremos a continuación, en la esclerosis múltiple cuentan con un valor añadido, ya que nos van a permitir detectar lesiones que han ocurrido y no han tenido expresión en la clínica. Este hecho es fundamental para poder llegar a un diagnóstico de esclerosis múltiple (2, 3, 4).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central que afecta la capacidad del encéfalo para controlar funciones como el habla, la vista, el sistema locomotor, etc. Se denomina múltiple porque afecta de forma dispersa al cerebro y a la médula espinal, y esclerosis porque da lugar a la formación de tejidos endurecidos en las zonas dañadas del sistema nervioso. Según The International Panel on MS Diagnosis (36), los criterios revisados facilitan el diagnóstico de EM en pacientes con una variedad de presentaciones como: enfermedad “monosintomática” sugestiva de EM, enfermedad con un curso típico de recaídas y remisiones, y una enfermedad con progresión insidiosa, sin ataques y remisiones claras. Los términos previamente usados tales como “definida

clínicamente” y “EM probable” no se recomiendan actualmente. El resultado de una evaluación diagnóstica es: EM, “posible EM” (para aquellos en riesgo para EM pero en quienes la evaluación diagnóstica es equívoca) o “no EM”. (4, 36, 37)

La EM es una enfermedad que requiere para su diagnóstico la presencia de signos de afectación en distintas localizaciones del sistema nervioso central (diseminación espacial) que se presenten en intervalos distintos de tiempo (diseminación temporal). En ausencia de una prueba específica para el diagnóstico de la enfermedad, se han propuesto diferentes tests paraclínicos para comprobar la existencia de diseminación temporal de los síntomas neurológicos y diseminación espacial de las lesiones en el sistema nervioso central, siendo en la actualidad los potenciales evocados multimodales y el estudio del líquido cefalorraquídeo los únicos tests validados como coadyuvantes a la historia clínica para demostrar esta diseminación (4, 36).

En los últimos veinte años, la aparición de la imagen por resonancia magnética ha revolucionado el diagnóstico de la enfermedad. La elevada sensibilidad de la resonancia magnética (95%-98%) para la detección de lesiones permite que, en casos con perfil clínico típico y neuroimagen compatible con desmielinización, el diagnóstico se pueda realizar con un amplio margen de seguridad. No obstante, los diferentes intentos realizados para incluir un apartado de diagnóstico de esclerosis múltiple definida con "apoyo de resonancia magnética" no han conseguido el consenso necesario y, en la actualidad, todavía no es una prueba que por sí sola pueda modificar los criterios existentes (5, 6).

Los potenciales evocados se incluyen habitualmente en el estudio de pacientes con sospecha de EM. La disponibilidad de la resonancia magnética y la posibilidad de aplicar tratamientos que modifican la historia natural de la enfermedad son hechos que nos obligan a revisar la utilidad de los potenciales evocados y su contribución al diagnóstico y control evolutivo en el momento actual. Como técnica, hemos de conocer sus posibilidades y limitaciones, y no perder de vista su falta de especificidad. Ante un potencial evocado patológico, es necesario descartar otras posibles causas de alteración funcional de un sistema. (6,7).

Los tests neurofisiológicos exploran parcelas limitadas del sistema nervioso central, vías sensoriales y motoras, por lo que su sensibilidad para el diagnóstico es inferior a la de la resonancia magnética. Sin embargo, sus medidas son cuantificables y ofrecen información sobre aspectos funcionales que no se valoran en la resonancia magnética; además, alcanzan mayor rentabilidad en determinadas regiones como el nervio óptico o la médula espinal, donde la resonancia magnética tiene mayor dificultad para revelar lesiones (7).

En consecuencia, el diagnóstico de EM requiere de la diseminación temporal y espacial de las lesiones, lo que puede confirmarse con una historia clínica en forma de brotes, la presencia de lesiones dispersas en sistema nervioso central y/o cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo, todo ello siempre que queden excluidas otras causas de inflamación. (7,8)

Descripción de los potenciales evocados multimodales (PEMM)

Los PEMM (visuales, auditivos y somatosensoriales) se han utilizado desde hace más de veinte años para detectar alteraciones de la función en estructuras concretas del sistema nervioso central. Son la expresión de las propiedades eléctricas de las estructuras del sistema nervioso central, obteniéndose mediante la estimulación de un sistema sensorial. Por su bajo voltaje, no se pueden identificar sin la ayuda de un amplificador y un promediador computarizado que las distingue de la actividad electroencefalográfica y de otras fuentes de ruido. Es necesario repetir el estímulo varias veces y promediar la respuesta localizada en el tiempo a una serie de estímulos idénticos (8).

Los datos numéricos se obtienen midiendo las amplitudes y latencias de las ondas registradas. Retrasos en la latencia, anomalías en la morfología de las ondas, aparición de ondas de cancelación, o incremento del período refractario son hallazgos que indican alteración de los potenciales evocados, aunque ninguno de ellos sea específico para la EM. El sustrato patológico de estas anomalías son la desmielinización y la pérdida axonal. La desmielinización provoca un enlentecimiento de la conducción nerviosa y la aparición de

bloqueos y fallos en la transmisión de impulsos de alta frecuencia, y se asocia a retrasos en la latencia de la onda, mientras que la pérdida axonal se acompaña de una disminución de la amplitud del potencial. Todas estas alteraciones pueden coexistir de forma variable en las lesiones, por lo que las causas de las anomalías de los potenciales evocados multimodales son complejas y difíciles de explicar (3).

Potenciales evocados visuales (PEV)

Los PEV son el resultado del cambio transitorio de la actividad cerebral producido por un estímulo intermitente. El patrón de estímulo reversible es el de elección porque evoca potenciales relativamente grandes y reproducibles. Se recoge en el cráneo sobre la corteza occipital. Se mide la latencia de la onda P100 que aparece alrededor de los 100 mseg. en sujetos normales y su retraso indica lesión en la retina o nervio óptico (1, 9).

La diferencia de latencia interocular es el indicador más sensible de disfunción del nervio óptico, de forma que valores superiores a 6 mseg sugieren la presencia de una alteración incipiente. La amplitud no es una medida fiable, probablemente porque sus valores presentan una gran variabilidad. La amplitud se correlaciona con la agudeza visual, lo cual no es el caso de la latencia. Las lesiones oculares o retinianas pueden alterar los PEV, y el electroretinograma puede ser de gran utilidad para descartar lesiones de retina. Se han propuesto distintas modificaciones para intentar aumentar la sensibilidad de los potenciales evocados visuales: elevar la temperatura (10), disminuir el tamaño de los cuadros, utilizar gradillas sinusoidales o incluir variaciones cromáticas del estímulo de contraste (2, 3, 11, 12).

Potenciales evocados auditivos del tronco encefálico (PEATC)

Los PEATC son potenciales auditivos de latencia corta que consisten en una serie de ondas positivas y negativas recogidas dentro de los diez primeros milisegundos después del inicio de un estímulo auditivo intermitente. Son una prueba sensible para estudiar las vías auditivas troncoencefálicas y sus estructuras vecinas. La onda I que se genera en el nervio

acústico, la III en el complejo de la oliva bulbar superior y la V en el colículo superior son las que tienen aplicación clínica (13).

La mayoría de las alteraciones en los pacientes con esclerosis múltiple se corresponden con cambios de la amplitud de la onda V, ausente o disminuida en el 87% de los potenciales evocados auditivos anormales, y prolongación de la latencia interpico III-V en el 28%. En la enfermedad de Meniere, la onda I está ausente, y en las laberintitis los potenciales evocados auditivos son normales. Sin embargo, no siempre es tan sencillo, pues varias lesiones pueden contribuir a la morfología de las ondas. El hecho de que los valores para los pacientes sigan una distribución bimodal sugiere que pequeñas lesiones en esta parte del sistema auditivo son suficientes para producir marcadas alteraciones de la conducción. Los potenciales evocados auditivos de media latencia podrían extender el estudio de la vía auditiva intracerebral, y su valoración conjunta con los potenciales evocados auditivos aumenta la sensibilidad del 60% al 83%. El potencial evocado de nervio trigémino (blink reflex) también contribuye a aumentar la sensibilidad del 72% al 89% (14,15, 16).

Potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia (PESS)

Tras la estimulación transcutánea mediante un pulso eléctrico breve de 2-5/s del nervio mediano, tibial u otros, se recogen una serie de potenciales a lo largo de la vía sensitiva. En el miembro superior obtendríamos como referencia los picos generados en el plexo braquial N9, médula cervical-bulbo N11-P/N13, y tálamo-corteza N20. En el miembro inferior a nivel periférico HP, dorsolumbar N21 y corteza P/N37. Ofrecen una herramienta sensible para el estudio de la vía sensitiva (columnas posteriores y lemnisco medial) a su paso por la médula espinal y el tronco del encéfalo. Los retrasos en la conducción o la ausencia de un potencial son las anormalidades más frecuentes (17, 18).

Comparando los resultados del estudio de las cuatro extremidades, observamos que las alteraciones de los PESS de corta latencia tibiales se acompañan con frecuencia de anomalías, asociación que es menos habitual cuando consideramos la alteración de los

PESS de corta latencia medianos. Las anomalías en un miembro no están necesariamente asociadas a alteraciones de otro miembro del mismo lado. El 30% de las anomalías fueron unilaterales y el 70% bilaterales (3).

Contribución neurofisiológica al diagnóstico de EM

Se ha descrito una buena correlación entre la clínica y los hallazgos neurofisiológicos en los PEV, de modo que menos del 5% de los pacientes presentan una neuritis óptica con registros normales. Este porcentaje de falsos negativos aumenta a un 20%-30% en pacientes con síntomas sensitivos o motores y potenciales evocados somatosensoriales/potenciales evocados motores normales, y alcanza el 50%-60% en los pacientes con alteraciones en el tronco encefálico y PEATC normales (8, 22).

En los pacientes que han presentado varios brotes de la enfermedad y ésta se considera EM según los criterios de Mac Donald (36, Anexo 2), los potenciales evocados muestran una elevada sensibilidad para detectar lesiones. Los PEV están alterados en el 80%-90% de los casos, lo cual aumenta hasta 90%-97% cuando existen síntomas y signos evidentes de neuritis óptica. Los PESS aparecen retrasados en el 77%, siendo más sensibles los de miembros inferiores (76%) respecto a los de miembros superiores (58%). Los PEATC son los menos sensibles, y aparecen alterados en el 30%-60% según diversos estudios (4, 23,24, 25).

Los pacientes con EM posible, es decir, con un brote y dos localizaciones de lesión, dos brotes y una localización de lesión, o un brote y una localización de lesión representan un interrogante pronóstico que aún no es posible contestar. Sin embargo, la posibilidad de que el tratamiento precoz pueda modificar la carga de discapacidad en años posteriores obliga a un proceso diagnóstico lo más corto posible. (8)

Tras el primer brote, los PEMM aparecen alterados en un tercio de los pacientes. Los PEV muestran anomalías en el 58%-40%, los PESS en el 60%-20%, y los PEATC en el 55%-10%. Los PEV son los más rentables en estos casos por su capacidad para detectar alteraciones en pacientes sin síntomas visuales y con exploración neurooftalmológica normal (hasta el 50%-70% del total de pacientes con EM), contribuyendo a demostrar la diseminación espacial de las lesiones. Los PESS con 30%-40% también son útiles cuando se busca poner de manifiesto lesiones subclínicas. Por el contrario, los PEATC muestran una baja rentabilidad en las fases precoces de la enfermedad. Esta predilección probablemente se explica por la diferente longitud de las vías y la mayor susceptibilidad de algunas localizaciones para ser asiento de placas de lesión (8, 15, 16, 18, 22, 25 - 27).

Así pues, la mayor sensibilidad en los estudios comparativos corresponde a los PEV, pero debido a que la información obtenida por los distintos potenciales evocados es complementaria, la rentabilidad aumenta si se realizan PEMM (25, 26).

Cuando comparamos los potenciales evocados con la resonancia magnética, comprobamos que la neuroimagen es el test más rentable para demostrar diseminación espacial de las lesiones, y se muestra especialmente sensible para detectar lesiones supratentoriales en las regiones periventriculares y pericallosas, a lo que se añade su capacidad para descartar otros procesos neurológicos como causa de los síntomas. Sin embargo, no debemos olvidar que el estudio de los potenciales evocados es de gran utilidad cuando la resonancia magnética tropieza con limitaciones de resolución espacial como el nervio óptico y la médula espinal. En estos supuestos, los PEV y PESS son más sensibles para revelar lesiones que, por su ubicación, influyen de forma decisiva sobre la incapacidad. En el mismo sentido, en pacientes que inician los síntomas después de los 45 años, a veces con evolución progresiva, donde los hallazgos de resonancia magnética pueden ser poco específicos, el estudio de los potenciales evocados y el líquido cefalorraquídeo puede ser determinante para el diagnóstico (24, 26 - 29).

Definición de gravedad de los hallazgos en potenciales evocados

La gravedad de los hallazgos en PEMM se considera en el retraso de aparición de la onda a evaluar, es decir del retraso en la latencia pico, así como los intervalos inter-pico o en los tiempos de conducción central (TCC). Así tenemos que para los PEV, se consideran valores anormales cuando la latencia de P100 está por encima de 115 ms, y el límite inferior de la amplitud en 5 mV. Una deformidad de la onda P100 bimodal se considera anormal si la diferencia entre los dos picos positivos exceden los 10 ms. Para los PEATC, el criterio de gravedad consiste en la prolongación de latencias de las ondas I, III y V, así como en el retraso de los intervalos I-III, III-V y I-V. Así tenemos valores anormales para onda I > 2ms +-0.5, III > 4ms +-0.5 y V > 6ms +-0.5, los intervalos interpico > 2ms +-0.5. Para los PESS los valores anormales son: PESS miembros superiores: Erb > 10 ms, N13 > 15 ms, N20 > 21,5 ms; PESS extremidades inferiores: HP > 11 ms, N21 > 23 ms, P37 > 41 ms. Los TCC se consideran anormales cuando: Erb-N13 > 4,5 ms; N13-N20 > 7 ms; Erb-N20 > 11 ms; HP-N21 > 14 ms; N21-P37 > 18 ms; HP-P37 > 30 ms.

Discapacidad en EM

La organización mundial de la salud (OMS) define que el impacto de las enfermedades debe ser medido en función del deterioro, daño o incapacidad (impairment), discapacidad (disability) y de la minusvalía (handicap). El deterioro se define por los síntomas y signos consecuencia del daño orgánico causado por la enfermedad subyacente. La discapacidad refleja las limitaciones de la persona para las actividades de la vida diaria y la minusvalía refleja la situación ambiental que limita a la persona discapacitada. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica progresiva que afecta a adultos jóvenes, con un curso impredecible en el momento actual. Produce una serie de síntomas y signos que conllevan un deterioro neurológico (impairment) con la consiguiente discapacidad (disability) de los pacientes que les condiciona una minusvalía (handicap). (38)

La escala extendida del estado de discapacidad (EDSS) se revisó en 1983 para incluir un total de 20 estadios que abarcan desde una puntuación correspondiente a la completa ausencia de discapacidad provocada por la EM (0 puntos) hasta la muerte ocasionada por la enfermedad (10 puntos). La EDSS, en contra de lo que parece decir su nombre, es una escala de deficiencia (impairment) y no de discapacidad (disability), aunque es cierto que se ve muy influida –sobre todo, en la parte media de su intervalo de medida– por medidas de invalidez (ambulación y alteraciones esfinterianas). La EDSS es actualmente la escala más ampliamente utilizada en todo el mundo para valorar el daño o deterioro neurológico, así como la limitación de actividad en la EM. Se basa en un sistema de puntuación de siete sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso, troncoencefálico, sensitivo, control de esfínteres, visual y cerebral) que nos indica dónde situar el grado de afectación del paciente en una escala de 20 grados de deterioro neurológico con un recorrido entre el 0 y el 10. Los grados del 0 al 3,5 se diferencian en función de las puntuaciones en los sistemas funcionales y a partir del grado 4, los grados se definen en función principalmente de las alteraciones halladas en la marcha. (37-40)

Debido a la importancia de conocer la relación existente entre los hallazgos anormales de los potenciales evocados y la discapacidad presente en pacientes con esclerosis múltiple es que se plantea el siguiente problema de investigación.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la correlación que existe entre la severidad de la alteración de los potenciales evocados multimodales y la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple?

III. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA (Ha): Existe una correlación positiva entre la severidad de la alteración de los potenciales evocados multimodales y la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple.

HIPÓTESIS NULA (Ho): Existe una correlación negativa entre la severidad de la alteración de los potenciales evocados multimodales y la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple.

Nivel de significancia: Para todo valor de probabilidad igual o menor que 0.05, se acepta H_a y se rechaza H_o .

Zona de rechazo: Para todo valor de probabilidad mayor que 0.05, se acepta H_o y se rechaza H_a .

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar la correlación entre la severidad de la alteración de los potenciales evocados multimodales y la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los hallazgos de los potenciales evocados multimodales en pacientes con esclerosis múltiple.

2. Determinar las variables clínicas (tiempo de enfermedad y discapacidad) en pacientes con esclerosis múltiple.

V. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación se justifica en la medida en que al obtener hallazgos de gravedad en los PEMM a pesar de no presentar discapacidad clínica, el paciente con EM o sospecha de la misma, estará en condiciones de recibir tratamiento oportuno así como la rehabilitación de la discapacidad que presente. Así mismo, los potenciales evocados multimodales son técnicas accesibles, bien toleradas por los pacientes y de bajo coste

económico. Esta investigación no se ha realizado en nuestra población por lo que esto contribuirá a enriquecer el conocimiento acerca de los PEMM y la discapacidad en EM.

VI. METODOLOGÍA

a) Diseño

Observacional, descriptivo, retrospectivo.

b) Población y muestra

Pacientes de cualquier género, mayores de 15 años de edad con diagnóstico clínico de esclerosis múltiple.

Expedientes clínicos de los pacientes con esclerosis múltiple del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez desde Enero 2009 hasta Enero 2012.

c) Criterios de selección del estudio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 15 años de edad que cuenten con diagnóstico de esclerosis múltiple.

Pacientes con resultados de PEMM sean PEV, PEATC y/o PESS realizados con al menos una semana durante su hospitalización en donde se recogieron los datos de exploración neurológica de discapacidad (EDSS).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con expedientes incompletos.

Pacientes en tratamiento reciente (menos de una semana al momento de realizarse los PEMM) con corticoides.

d) Variables

VARIABLE INDEPENDIENTE

Severidad de la alteración de los potenciales evocados multimodales

VARIABLE DEPENDIENTE

Discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple.

e) Definición de variables operativas:

Severidad de la alteración de los potenciales evocados multimodales: Se refiere a los hallazgos anormales (disfunción) de los PEMM. Es un criterio subjetivo, sin embargo, para esta investigación se considera de la siguiente manera:

PEV: Leve disfunción: Latencia de P100 mayor de 115 y menor de 125 ms. Moderada disfunción: Latencia de P100 entre 125 y 145 ms. Severa disfunción: Latencia de P100 mayor de 145 ms. (2,8)

PEATC: Leve disfunción: Cuando las latencias absolutas de las ondas I, III y V son mayor del rango normal hasta un exceso de 2ms. Moderada disfunción cuando la prolongación de las ondas está entre 2 y 4 ms. Severa disfunción cuando supera los 4 ms. Además se consideran los mismos criterios para los intervalos interpico de las ondas I-III, III-V y I-V. (2,8)

PESS: Leve disfunción cuando las latencias se prolongan en algunos milisegundos. Moderada disfunción cuando no se observa algunos de los potenciales sea periférico, cervical o cortical. Severa disfunción cuando no hay respuesta observable en ninguna de las regiones. (2, 8, 41)

Severidad de los PEMM: Leve=1, cuando está afectado uno de los tres potenciales evocados. Moderado=2, cuando se afectan dos de tres. Severo=3, cuando están afectados los tres tipos de potenciales evocados. Modificado de Fukutake y col. (41)

Discapacidad en pacientes con esclerosis múltiples

Se clasifica en leve cuando EDSS es menos de 3 puntos. Moderado cuando el EDSS está entre 3 y menos de 6 puntos y Severa discapacidad cuando es igual o mayor a 6 puntos. (38,39)

e) Análisis Estadístico

Se analizaron las relaciones entre los potenciales evocados multimodales y las variables clínicas (duración de la enfermedad y EDSS). El análisis estadístico se realizó por medio de test no paramétrico de las variables ordinales (EDSS y PEMM) con el coeficiente de correlación de Spearman Se consideró un valor p debajo de 0.05 como significativo.

PROCEDIMIENTO

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple y EM posible a quienes se les realizó estudios neurofisiológicos de potenciales evocados multimodales en el Departamento de Neurofisiología Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez en el periodo comprendido de Enero 2009 a Enero 2012. Se confeccionó una ficha para evaluar la discapacidad clínica con la Escala Extendida de Estado de Discapacidad (EDSS, 1983) obteniendo los hallazgos del examen neurológico realizado cercanamente una semana previa al registro de los PEMM. (Anexo 1).

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

No se requirió de una carta de consentimiento informado debido a que los estudios neurofisiológicos de potenciales evocados se realizan como parte de un protocolo para el diagnóstico en pacientes con sospecha de esclerosis múltiple, además que sólo se realizó una revisión de los expedientes clínicos.

VIII. RESULTADOS

Se revisaron 72 expedientes clínicos con reportes escritos de potenciales evocados multimodales de pacientes pertenecientes al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) Dr. Manuel Velasco Suárez, desde enero 2009 a enero 2012 de los cuales se seleccionaron un total de 50 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

La edad media fue de 34.6 +/- 11.6 (SD) años, (rango: 15–76); 33 (66%) fueron del género femenino y 17 (34%) del género masculino. La duración media de la enfermedad fue de 2.76 +/- 3 (SD) años, (rango: 0.08 – 12 años).

Se obtuvo un total de 50 expedientes con estudios de potenciales evocados de los cuales 48 (96%) fueron de potenciales evocados visuales (PEV), 47 (94%) de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) y 49 (98%) de potenciales evocados somatosensoriales (PESS). La Tabla N°1 recoge los porcentajes de cada uno de ellos.

Se alcanzó a revisar 45 registros de discapacidad en pacientes con EM según la escala EDSS y mediante la revisión de la exploración clínica neurológica se agregaron los datos de 5 pacientes completándose un total de 50 registros con dicha valoración. Obteniéndose tres grupos de discapacidad que se observan en la Tabla N° 2.

En la tabla N° 3 se muestra el tiempo de enfermedad según los potenciales evocados multimodales anormales.

Finalmente, en las Figura N° 3 y 4 se observan la correlación entre los PEMM y la escala EDSS.

Tabla N° 1: Distribución de los potenciales evocados multimodales según el grado de severidad en pacientes con esclerosis múltiple.

PEMM	NORMAL		ANORMAL						TOTAL
			LEVE		MODERADA		SEVERA		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
PEV	15	31.2	6	12.5	3	6.3	24	50	48
PEATC	21	44.7	4	8.5	3	6.4	19	40.4	47
PESS	2	4.1	5	10.2	10	20.4	32	65.3	49

Tabla N° 2: Distribución de los casos de esclerosis múltiple según la escala de discapacidad EDSS.

EM	EDSS		
	Leve	Moderada	Severa
	(<3)	(3-6)	(>= 6)
n	18	14	18
%	36	28	36

Tabla N° 3: Frecuencia de potenciales evocados multimodales comparado con el tiempo de enfermedad. El total de pacientes de cada grupo está en la parte alta de cada columna.

PEMM	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD				
	< 0.5 años	0.5-1 años	1-2 años	2-4 años	>= 4 años
anormales	n = 9	n = 5	n = 11	n = 13	n = 12
PEV	5 (55.6%)	4 (80%)	5 (45.5%)	10 (76.9%)	9 (75%)
PEATC	3 (33.3%)	1 (20%)	6 (54.5%)	11 (84.6%)	5 (41.7%)
PESS	9 (100%)	3 (60%)	10 (90.9%)	13 (100%)	12 (100%)

Figura 1. Porcentaje de potenciales evocados multimodales anormales.

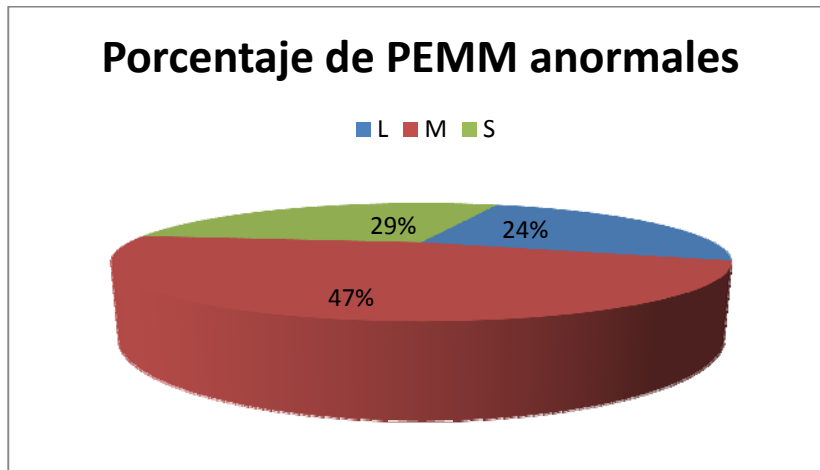


Figura 2. Discapacidad en esclerosis múltiple según la escala EDSS.

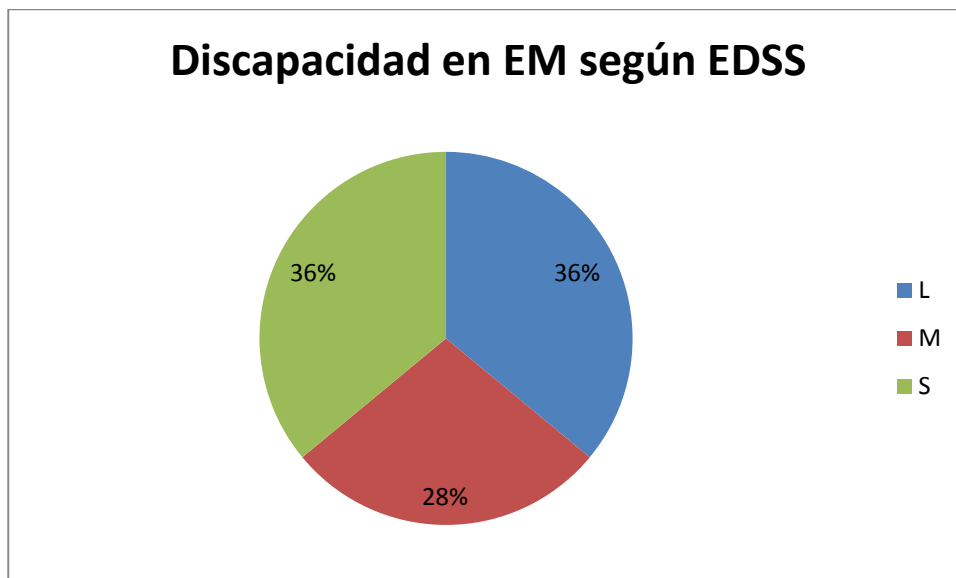


Figura 3. Correlación entre los potenciales evocados multimodales y escala EDSS

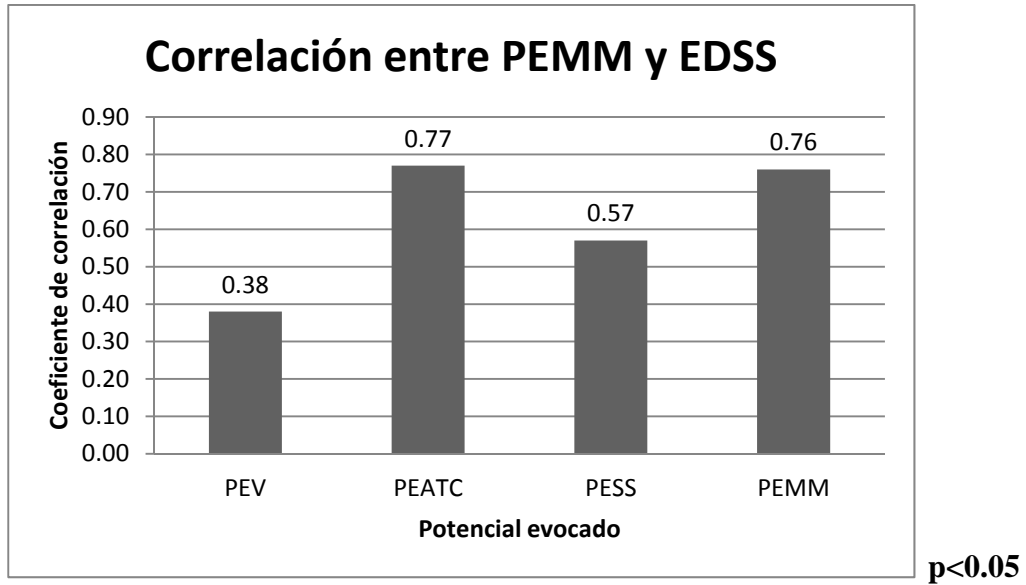
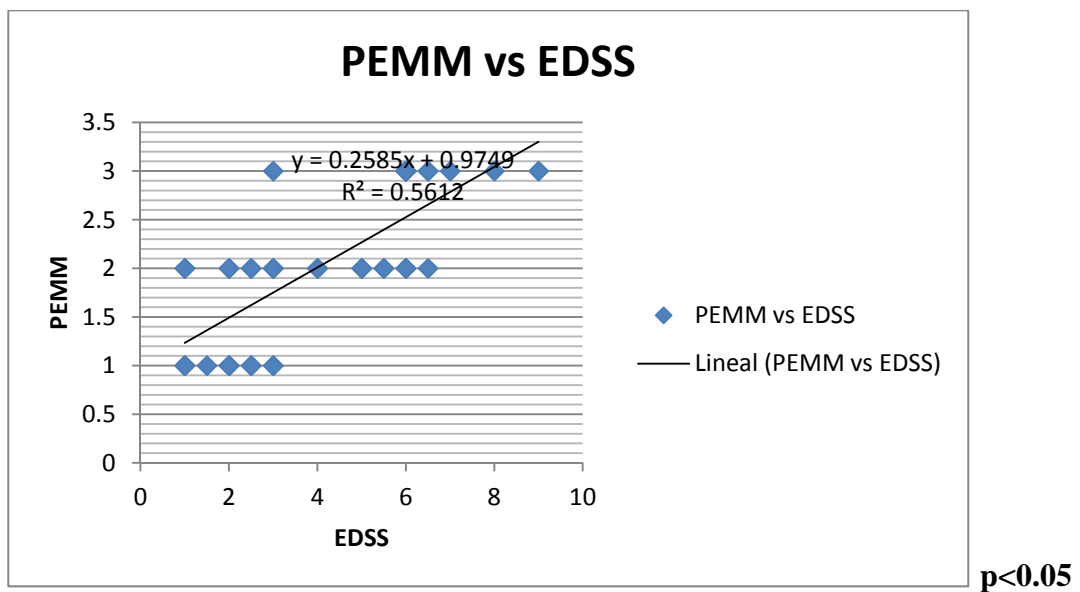


Figura 4. Puntajes de potenciales evocados multimodales versus la escala expandida del estado de discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple (n=50). $R = 0.76$; $p = 0.03$ (Coeficiente de correlación de Spearman).



IX. DISCUSIÓN:

En este estudio clínico se comprobó que existe una correlación positiva entre la severidad de la alteración de los potenciales evocados multimodales y la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple ($p = 0.032$).

La aplicación de los potenciales evocados multimodales (PEMM) en pacientes con esclerosis múltiple ha sido estudiada desde hace mucho tiempo por diversos investigadores (1, 3, 7-10). Así mismo, la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple ha sido evaluada según criterios por diferentes autores quienes afirman que el diseño de la EDSS la convierte en una escala compleja que muestra un rendimiento notablemente distinto en su tramo inferior (0 - 3.5 puntos), presente habitualmente en las formas recidivantes de la EM, respecto de su tramo superior (4-10 puntos), que caracteriza a las formas progresivas. Los primeros siete estadios (0-3.5 puntos) están condicionados por los cambios en la exploración neurológica con independencia de la deambulación, mientras que los ocho estadios siguientes (4-7.5 puntos) están condicionados fundamentalmente por la capacidad deambulatoria. Los tres estadios superiores (8-9.5 puntos) atañen a los pacientes gravemente incapacitados y encamados que normalmente no se consideran candidatos para los ensayos clínicos.

Pese a ello, en este estudio se observó que la severidad de los hallazgos anormales de los PEMM se halla en Leve: 24%, Moderado: 47% y Severo: 29% (Figura 1). En la tabla N° 1 se puede apreciar que hubo mayor anormalidad en los PESS seguido de los PEV y PEATC. Estos resultados concuerdan con lo encontrado por Kjaer (1980) quien en su investigación analiza la combinación de las técnicas de PE [PEV, PEATC, PESS y BR (reflejo del parpadeo)], siendo la combinación más frecuente usada la de los PEV de patrón reverso con tablero de ajedrez y PESS cortical o espinal o ambos.

Mastaglia et al (1977) en sus 51 pacientes con EM probables, latente o sospechada encontró anomalías en 32% de PEV y en 41% de los PESS cuando los combinó, en 49% de los cuales 24-27% mostró lesiones subclínicas pero en su material extendido (1980) sólo 18% de PEV y 10% de PESS indicaron una lesión silente. Small et al (1978) en 51 y Trojaborg

and Peterson (1979) en 22 pacientes con EM probables y posible encontraron 74 y 73% de anomalías, respectivamente, al combinar PEV y PESS. Lowitzsch et al. (1976) en 51 pacientes encontró 61% de PEV anormales y 22% de BR (reflejo del parpadeo) anormales. Kjaer (1980) combinó PEATC y PEV y mostró una incidencia de 80% de resultados anormales en el grupo de 50 pacientes con probable y posible EM; 82% en 22 pacientes, quienes tuvieron sólo una historia espinal y 78% de anomalía en 18 pacientes con una duración de síntomas de menos de 3 años.

Es ampliamente aceptado que las anomalías en los PEV pueden descubrir lesiones silentes (51) y la proporción de lesiones silentes clínicamente reveladas por PEMM ha sido estimada en 50% (52), en 42% para PEV y en 51% para los PESS (8). En nuestro estudio, (Fig. N° 3) los datos de PEV correlacionan moderadamente con la discapacidad ($r=0.38$; $p<0.05$) pero no se encuentra correlación con la duración de la enfermedad ($r=0.15$; $p>0.05$) reflejando una asociación débil entre PEV y estatus funcional quizá por la sobrestimación de la incidencia de neuritis óptica observada debido al diseño retrospectivo de este estudio.

Después de una neuritis óptica, la latencia de los PEV se caracteriza por permanecer retrasada en casi todos los pacientes excepto en un 5% a 6% de los pacientes (42). Esta latencia incrementada refleja los efectos de desmielinización que generalmente persiste indefinidamente y tiene relevancia diagnóstica. No obstante, por razones no tan claras esta latencia ocasionalmente se normaliza con la recuperación clínica (43). La latencia puede posteriormente incrementar, presumiblemente después de una mayor desmielinización en la vía visual anterior aunque generalmente permanece estable. Sin embargo, Confavreux et al (44) estudiaron los PEV de 25 pacientes con EM y encontraron respuestas francamente diferentes después de un año. La variabilidad de latencias pareció ser paralela al curso del tipo progresivo-remitente con latencias incrementadas durante las recaídas sin tener en cuenta si involucraban la vía visual y luego retornaban a valores basales. Esta no fue nuestra experiencia y nosotros encontramos ninguna relación entre los cambios en el estatus clínico no visual y los hallazgos de los PEV.

A pesar del impacto de placas desmielinizantes sobre las velocidades de conducción en el SNC, parece que la conducción retrasada per se falla para tener en cuenta una gran proporción de síntomas de EM. Los retrasos de latencia de PEV sin corresponder a los síntomas visuales son comunes. Después de un episodio de desmielinización del nervio óptico, los retrasos de PEV típicamente persisten a pesar de recuperar la visión. Similares disociaciones entre los síntomas clínicos y PEATC y/o PESS son comunes (30, 31, 47)

Sin embargo, el bloqueo de conducción, más frecuentemente explica los síntomas clínicos. Aunque después de una neuritis óptica aguda no existe correlación entre la agudeza visual y la latencia de PEV, la recuperación de la agudeza se acerca paralelamente a la restauración de la amplitud del PEV, una medida aproximada del tamaño del potencial aferente que llega a la corteza visual (65,66). Halliday (1977) observó que mientras la desmielinización del nervio óptico puede explicar el retraso del potencial P100 esto no puede explicar el bloqueo de conducción, el cual se desarrolla agudamente en el tiempo del ataque agudo, pero frecuentemente se recupera rápidamente en algunos días. En vez de eso, postuló que el bloqueo de conducción rápidamente reversible puede ser una consecuencia del edema e hinchazón del nervio óptico, particularmente cuando este pasa a través del canal óseo óptico (65).

Las anomalías de los PEATC se correlacionan con la discapacidad y duración en pacientes con EM (67-72) y los PEATC son más frecuentemente encontrados anormales en pacientes con signos clínicos de disfunción de tallo cerebral (67,73-76). Nosotros encontramos sin embargo (Fig.N°3), que los PEATC anormales correlacionan más fuertemente con los signos cerebelosos o de tallo cerebral y con la discapacidad ($r= 0.77$; $p<0.05$) que con la duración de la enfermedad ($r=-0.013$; $p>0.05$). Así, las correlaciones entre PEATC y EDSS y entre PEATC y duración de la enfermedad probablemente reflejen la asociación entre PE y estatus funcional.

Otros han encontrado ninguna correlación entre la anormalidad PEATC y duración de la enfermedad (69, 70, 77). Esta discrepancia puede resultar de variación en los criterios de PEATC pero es más probablemente debido a una débil correlación entre la duración y el estatus funcional en EM.

Nosotros encontramos que los PESS anormales (Fig. N° 3) correlacionan más fuertemente con los signos cerebelosos o de tallo cerebral y con la discapacidad ($r= 0.57$; $p<0.05$) que con la duración de la enfermedad ($r=-0.27$; $p>0.05$). Así, las correlaciones entre PESS y EDSS y entre PEATC y duración de la enfermedad probablemente reflejen la asociación entre PE y estatus funcional. Matthews y Small (46) registraron los PESS del nervio mediano de siete pacientes con EM en intervalos en un periodo de 18 meses y encontraron en tres pacientes con frecuentes recaídas que las respuestas fluctuaban entre la normalidad y anormalidad, sin ninguna relación obvia al estatus clínico. En nuestro estudio, la mayor parte de exacerbaciones involucraron el tallo cerebral o cerebelo y pudiera haber influido en los PEATC y PESS, pero no hubo ninguna relación entre los cambios de los PEV y recaídas clínicas involucrando vías no visuales.

Algunos han sugerido, sin embargo, que en EM, los cambios electrofisiológicos subsecuentes en potenciales evocados previamente anormales no necesariamente indican el sitio de nuevas lesiones. Likosky y Elmore (47), reportaron que los cambios en los potenciales evocados acompañando las exacerbaciones de la enfermedades fueron frecuentes en vías clínicamente no involucradas por la recaída, y otros han reportado hallazgos similares (44, 45, 48-50).

Así, en pacientes con EM, los cambios de los PE algunas veces ocurren sin cambios clínicos y viceversa, y las anormalidades electrofisiológicas pueden revertir hacia la normalidad a pesar de la persistencia o empeoramiento de un déficit clínico de modo que, dependiendo del tiempo del examen neurológico, se pierde una anormalidad previa. Además, cualquier cambio posterior en una respuesta ya anormal podría tener mínima importancia localizadora.

Por estas razones, las técnicas de PEMM, las cuales son útiles para propósito diagnóstico en detectar lesiones subclínicas, podrían proporcionar datos que contradicen con medidas clínicas y funcionales de progresión de la enfermedad en EM. Si los cambios electrofisiológicos reflejan la actividad de la enfermedad -cuando se determina patológicamente con una mayor exactitud que los cambios clínicos- no pueden ser establecidos, pero ciertamente puede haber una discrepancia marcada entre los hallazgos clínicos y por autopsia en EM.

X. CONCLUSIONES

Se encontró una correlación positiva entre la severidad de anormalidades de cada modalidad de potencial evocado (excepto visual), reflejado por el puntaje del potencial evocado y la escala EDSS. Estos resultados indican que los potenciales evocados en pacientes con EM correlacionan bien con la discapacidad y con la severidad del involucro de vías sensitivas y motoras.

La combinación de PEV, PEATC y PESS (PEMM) mejora la correlación obtenida que cuando se relacionan independientemente cada uno de ellos con la escala de discapacidad (EDSS) en pacientes con esclerosis múltiple.

Aunque los PEMM no siempre correlacionan con el estado clínico en pacientes con EM individual (59), ellos lo hacen estadísticamente en un grupo de pacientes (resultados presentes)

Esta observación indirectamente sugiere que las variables PE pueden reflejar el beneficio de un tratamiento efectivo en ensayos clínicos futuros. Tratamientos clínicamente inefectivos no parecen alterar las variables PE (60).

Al evaluar los hallazgos de las evaluaciones neurofisiológicas, siempre hay que tener en mente que no son específicos y por lo tanto debe ser juzgado sólo en el contexto clínico.

Limitaciones del estudio:

La incidencia de neuritis óptica puede haber sido subestimada debido al diseño retrospectivo y esto puede explicar su moderada correlación con los PEV en el presente estudio.

El valor exacto de cada uno de los potenciales evocados puede ser valorado en un estudio prospectivo de pacientes con EM.

XI. SUGERENCIAS

La capacidad de los PEMM para revelar clínicamente lesiones silentes en etapas tempranas de la enfermedad que además no se muestran en la IRM es un argumento fuerte para emplear los PEMM asociadas a la IRM tempranamente en EM.

Nosotros sugerimos que los PEMM pueden asistir en decisiones tempranas y ayudar en introducir tratamientos inmunomoduladores.

Los resultados de este estudio incitan a la realización de estudios prospectivos cuyo objetivo sea investigar el poder predictivo de los PEMM en comparación a la IRM y poder ganar o no información adicional al realizar los PEMM.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Chiappa, K.H. Use of evoked potentials for diagnosis of multiple sclerosis. *NeurolClin* 1988; 6: 861-880.
2. Hernández, M.A., Fernández, O. Nuevas perspectivas en el diagnóstico de la Esclerosis Múltiple. XVI Reunión Anual de la S.E.N. En: De Castro, P. *Neurofisiología de la EM*. Barcelona 1993; 67-74.
3. Castilla, J.M., Viñuela, F., Izquierdo, G. Potenciales evocados en esclerosis múltiple: una aproximación multidisciplinaria. En: Fernández, O. (Ed.). *AEDEM*, Barcelona 1994; 283-301.
4. Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L. y cols. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
5. Comi, G., Martinelli, V., Medaglini, S. y cols. Correlation between multimodal evoked potentials and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol* 1989; 236: 4-8.
6. Ormerod, I.E., Miller, D.H., McDonald, W.I. y cols. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. *Brain* 1987; 110: 1579-1616.
7. Comi, G., Leocani, L., Medaglini, S. y cols. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *MultScler* 1999; 5: 263-267.
8. Chiappa, K.H. Pattern shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1980; 30: 110-123.
9. Halliday, A.M., McDonald, W.I., Mushin, J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972; 1: 982-985.
10. Phillips, K.R., Potvin, A.R., Syndulko, K. y cols. Multimodality evoked potentials and neurophysiological tests in multiple sclerosis. Effect of hyperthermia on tests results. *Arch Neurol* 1983; 40: 159-164.

11. Oishi, M., Yamada, T., Dickins, Q.S., Kimura, J. Visual evoked potentials by different check sizes in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1985; 35: 1461-1465.
12. Plant, G.T. Transient visually evoked potentials to sinusoidal gratings in optic neuritis. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1983; 46: 1125-1133.
13. Hashimoto, I., Ishiyama, Y., Yoshimoto, T., Nemoto, S. Brain-stem auditory-evoked potentials recorded directly from human brain-stem and thalamus. *Brain* 1981; 104: 841-859.
14. York, D.H. Correlation between a unilateral midbrain-pontine lesion and abnormalities of brain-stem auditory evoked potential. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1986; 65: 282-288.
15. Khoshbin, S., Hallett, M. Multimodality evoked potentials and blink reflex in multiple sclerosis. *Neurology* 1981; 31: 138-144.
16. Kjaer, M. The value of brain-stem auditory, visual and somatosensory evoked potentials and blink reflexes in the diagnosis of multiple sclerosis. *ActaNeurolScand* 1980; 62: 220-236.
17. Seyal, M., Emerson, R.C., Pedley, T.A. Spinal and early scalp-recorder components of the somatosensory evoked potential following stimulation of the posterior tibial nerve. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1983; 55: 320-330.
18. Giesser, B.S., Kurtzberg, D., Vaughan, H.G. y cols. Trimodal evoked potentials compared with magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *ArchNeurol* 1987; 44: 281-284.
19. Sau, G., Siracusano, S., Aiello, I. y cols. The usefulness of the somatosensory evoked potentials of the pudendalnerve in diagnosis of probable multiple sclerosis. *Spinal Cord* 1999; 37: 258-263.
20. Magistris, M.R., Rosler, K.M., Truffert, A., Landis, T., Hess, C.W. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain* 1999; 122: 265-279.

21. Garland, S.J., Lavoie, B.A., Brown, W.F. Motor control of the diaphragm in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1996; 19: 654-656.
22. Bartel, D.R., Markand, O.N., Kolar, O.J. The diagnosis and classification of multiple sclerosis: Evoked responses and spinal fluid electrophoresis. *Neurology* 1983; 33: 611-617.
23. Youl, B.D., Turano, G., Miller, D.H. y cols. The pathophysiology of acute optic neuritis. An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. *Brain* 1991; 114: 2437-2450.
24. Miller, D.H., McDonald, W.I., Blumhardt, L.D. y cols. Magnetic resonance imaging in isolated noncompressive spinal cord syndromes. *Ann Neurol* 1987; 22: 714-723.
25. Filippi, M., Campi, A., Mammi, S. y cols. Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1995; 58: 31-37.
26. Lee, K.H., Hashimoto, S.A., Hooge, J.P. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: A prospective 2-year follow up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1991; 41: 657-660.
27. Farlow, M.R., Markand O.N, Edwards, M.K. y cols. Multiple sclerosis: Magnetic resonance imaging, evoked responses, and spinal fluid electrophoresis. *Neurology* 1986; 36: 828-831.
28. Leocani, L., Comi, G. Neurophysiological investigations in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2000, 13: 255-261.
29. Comi, G., Locatelli, L., Leocani, L. y cols. Can evoked potentials be useful in monitoring multiple sclerosis evolution? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999, 50, 349-357.
30. Iragui, V.J., Wiederholt, W.C., Romire, J.S. Serial recordings of multimodality evoked potentials in multiple sclerosis: a four year follow-up study. *Can J Neurol Sci* 1986; 13: 320-326.

31. Davis, S.L., Aminoff, M.J., Panitch, H.S. Clinical correlations of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1985; 35: 359-365.
32. Sand, T., Sulg, I.A. Evoked potentials and CSF-immunoglobulins in MS: Relationship to disease duration, disability and functional status. *ActaNeurolScand* 1990; 82, 217-221.
33. McGavern, D.B., Murray, P.D., Rivera-Quiñones, C. y cols. Axonal loss results in spinal cord atrophy, electrophysiological abnormalities and neurological deficits following demyelination in a chronic inflammatory model of multiple sclerosis. *Brain* 2000, 123: 519-531.
34. Bednarik, J., Kadanka, Z. Multimodal sensory and motor evoked potentials in a two-year follow-up study of MS patients with relapsing course. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 15-18.
35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983; 33: 1444-52.
36. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
37. Delgado J. Estudio de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Rev. Neurol* 2005; 41: 257-62
38. Arbizu T. Escalas de deterioro, discapacidad y minusvalía en la esclerosis múltiple. *Rev. Neurol* 2002; 35: 1081-93
39. Cadavid D. Sensibilidad de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) a la progresión de la enfermedad y la intervención terapéutica en las formas progresivas de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2010; 51 (6): 321-329
40. Izquierdo G. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol* 2003; 36: 145-52

41. Fukutake T, Kuwabara S, Kaneko M, et al. Sensory impairments in spinal multiple sclerosis: a combined clinical, magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential study. *Clin Neurol Neurosurg* 1998;100: 199–204.
42. Halliday AM: Visual evoked potentials in demyelinating disease, in Waxman SG, Ritchie JM (eds): *Demyelinating Disease: Basic and Clinical Electrophysiology*. New York, Raven Press. 1981, 201-215.
43. Asselman P, Chadwick DW, Marsden CD: Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. *Brain*, 1975; 98: 261-282.
44. Confavreux C, Mauguiere F, Courjon J, et al: Course of visual evoked potentials in multiple sclerosis: Electroclinical correlations and pathophysiological considerations in 25 patients, in Courjon J, Mauguiere F, Revol M (eds): *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*. New York, Raven Press, 1982, 541-550.
45. Cohen SN, Syndulko K, Hansch E, et al: Variability on serial testing of visual evoked potentials in patients with multiple sclerosis, in Courjon J, Mauguiere F, Revol M (eds): *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*. New York, Raven Press, 1982, 559-565.
46. Matthews WB, Small DG: Serial recording of visual and somatosensory evoked potentials in normal man and patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1979; 40:11-21.
47. Likosky W, Elmore RS: Exacerbation detection in multiple sclerosis by clinical and evoked potential techniques: A preliminary report, in Courjon J, Mauguiere F, Revol M (eds): *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*. New York, Raven Press, 1982, 535-540.
48. Rowe MJ: Normal variability of the brain stem auditory evoked response in young and old adult subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44:459-470.
49. Chiappa KH, Gladstone KJ, Young RR: Brain stem auditory evoked responses: Studies of waveform variations in 50 normal human subjects. *Arch Neurol* 1979;36:81-87.

50. Robinson K, Rudge P: The stability of the auditory evoked potentials in normal man and patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1978;36:147-156.
51. Hume AL, Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci* 1988; 83: 191-210.
52. Matthews WB, Wattam-Bell JR, Pountney E. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:303-307.
53. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL et al . Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43: 79-87.
54. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45: 1277-85.
55. O'Connor P, Marchetti P, Lee L, Perera M. Evoked potential abnormality scores are a useful measure of disease burden in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 404-407.
56. Fischer C, Mauguière F, Ibañez V, Courjon J. Visual, early auditory and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis (917 cases). *Rev Neurol (Paris)*. 1986;142(5):517-23.
57. Emerson, Ronald G. Evoked Potentials in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *J of Clinical Neurophysiology* 1998; 15(2):109-116
58. Turano G, Jones SJ, et al. Correlation of SEP abnormalities, with brain and cervical cord MRI in multiple sclerosis. *Brain* 1991;114:663-81
59. Aminoff MJ, Davis SL, et al. Serial evoked potential studies in patients with definite multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985;41:1197-202

60. Anderson DC, Slater GE, Sherman R, Ettinger MG. Evoked potentials to test a treatment of chronic multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 1232-1236.
61. Weinstock-Guttman B, Baier M, Stockton R, et al. Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9:529–34.
62. Celesia GG. Visual evoked potentials in clinical neurology. In: Aminoff M, eds. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. New York: Churchill-Livingstone, 1992:467–89
63. Koehler J, Faldum A, Hopf HC. EDSS correlated analysis of median nerve somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000;21:217–21.
64. Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, Medaglini S, Rossi P, Martinelli V, Amadio S, Comi G. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1030–1035.
65. Halliday AM, McDonald WI. Pathophysiology of demyelinating disease. *Br Med Bull* 1977;33:21-7
66. Brigell M, Kaufman DI, et al. The pattern visual evoked potential: a multicenter study using standardized techniques. *Documenta Ophthalmologica*. 1994;86:65-79
67. Kjaer M. Evaluation and graduation of brain stem auditory evoked potentials in patients with neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 1979: 60: 231-242.
68. Hutchinson M, Blandford S, Glynn D, Martine A. Clinical correlates of abnormal brain-stem auditory evoked responses in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984: 69:90-95
69. Hammond SR, Yiannikas C. The relevance of contralateral recordings and patient disability to assessment of brain-stem auditory evoked potential abnormalities in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987: 44: 382-387.
70. Van Buggenhout E, Ketelar P, Carton H. Success and failure of evoked potentials in detecting clinical and subclinical lesions in multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg* 1982: 84: 3-14.

71. Sanders EA, Reulen PH, Van Der Velde EA, Hogenhuis LA. The diagnosis of multiple sclerosis. Contribution of non-clinical tests. *J Neurol Sci* 1986; 72:273-285
72. Green JB, Walcoff MR. Evoked potential in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 696-697.
73. Stockard JJ, Rossiter VS. Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory responses abnormalities. *Neurology* 1977; 27: 316-325.
74. Chiappa KH, Harrison JL, Brooks EB, Younger RR. Brainstem auditory evoked responses in 200 patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1980; 7: 135-143.
75. Sanders EA, Reulen JP, Hogenhuis LH, Van Der Velde EA. Brainstem involvement in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiological study. *Acta Neurol Scand* 1985;71:54-64
76. Robinson K, Rudge P. Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1977;100:19-40
77. Ganes T, Brautaset NJ, Nyberg-Hansen R, Vandvik B. Multimodal evoked responses and cerebrospinal fluid oligoclonal immunoglobulins in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 472-476.

ANEXO 1

Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS)

Diseñada por John Kurtzke en 1955 y revisada y ampliada en 1983, este instrumento es la escala de EM más extensamente utilizada. A pesar de su uso familiar esta escala tiene sus propias limitaciones y dificultades de manejo, lo que obliga a ser cautos al interpretar los resultados de protocolos clínicos que la utilizan como instrumento de medición.

0.0 = examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).

1.0 = ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.

1.5 = ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.

2.0 = incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).

2.5 = incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).

3.0 = incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.

3.5 = deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.

4.0 = deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

4.5 = deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una

combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

5.0 = camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.

5.5 = camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6.0 = requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

6.5 = ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.

7.0 = incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal, grado 5 solamente.

7.5 = incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.

8.0 = básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

8.5 = básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de un grado 4+.

9.0 = paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.

9.5 = totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.

10 = muerte por esclerosis múltiple.

Nota: Escala Funcional (FS)

Piramidal

1. normal.
2. signos anormales sin incapacidad.
3. incapacidad mínima.
4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
7. cuadriplejía.

Cerebelo

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Ligera ataxia.

4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
- +. añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

1. Normal.
2. Sólomente signos.
3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

1. Normal.
2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.

7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

Vejiga

1. función normal.
2. ligero titubeo, urgencia o retención.
3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
4. incontinencia < >
5. incontinencia > semanal.
6. incontinencia diaria.
7. catéter vesical.

Intestino

1. función normal.
2. estreñimiento de < >
3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
4. incontinencia < >
5. incontinencia > semanal pero no a diario.
6. ningún control intestinal.
7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

1. normal.
2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

1. normal.
2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EEED).
3. ligera alteración cognitiva.
4. moderada alteración cognitiva.
5. marcada alteración cognitiva.
6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Anexo 2.

Criterios de Diagnóstico de Esclerosis Múltiple (Mac Donald, 2001) (36)

Presentación clínica

Un ataque, evidencia clínica objetiva de una lesión (diseminación en espacio), demostrado por:

Presentación monosintomática; clínicamente-IRM o

Síndrome aislado; dos o más lesiones detectadas por IRM consistentes con EM más LCR positivo y

Diseminación en el tiempo , demostrado por:

IRM o

Segundo ataque clínicamente

Un ataque es definido como un episodio de trastorno neurológico en las que las lesiones causales son probablemente inflamatorias y desmielinizantes en naturaleza. Debe existir un reporte subjetivo u observación objetiva que el evento duró como mínimo 24 horas.

La demostración de diseminación en espacio debe reunir los criterios de Barkhof et al. and Tintore et al.

LCR positivo determinado por bandas oligoclonales detectada por métodos establecidos o por un incremento en el índice IgG.

La demostración de diseminación en tiempo debe reunir los criterios de Barkhof et al. and Tintore et al.

Detección de realce con gadolinio como mínimo en tres meses después del inicio del evento clínico, si no es así, entonces en el sitio correspondiente al evento inicial

Detección de una nueva lesión en T2 si aparece en cualquier tiempo comparada con una imagen de referencia previa hecha como mínimo 30 días después del inicio del evento clínico.