

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA SILVESTRE FRENK FREUND



**“DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS DE LOS  
POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
DIAGNÓSTICO NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

**Dra. Ana Luisa Carrión García**

Residente de Neurofisiología Clínica en Hospital de Pediatría CMN SXXI

E-mail: [anacg54@gmail.com](mailto:anacg54@gmail.com)

**TUTOR:**

**DR. SABINO SUÁREZ HORTIALES**

Médico especialista en Neurofisiología Clínica, Matrícula 98373968

Departamento de Neurofisiología UMAE Pediatría CMN Siglo XXI

Email: [sabino\\_suarez\\_78@hotmail.com](mailto:sabino_suarez_78@hotmail.com)

Teléfono: 56276900 ext. 22357 y 22358

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. JUAN ANTONIO GIMÉNEZ SCHERER**

Investigador Médico, Matrícula 10231781

Unidad de Investigación Médica UMAE Pediatría CMN Siglo XXI

Email: [gimenezscherer@prodigy.net.mx](mailto:gimenezscherer@prodigy.net.mx)

Teléfono: 56276900 ext. 22448



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	3
GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
1. ANTECEDENTES.....	19
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
3. JUSTIFICACIÓN.....	21
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
5. OBJETIVOS.....	22
- OBJETIVO GENERAL:.....	22
- OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	22
6. MATERIAL Y MÉTODOS .....	23
7. TIPO DE MUESTREO .....	25
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	26
9. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES: .....	27
10. INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO.....	30
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO.....	32
12. RECURSOS EMPLEADOS Y FACTIBILIDAD.....	33
13. RESULTADOS.....	34
14. DISCUSIÓN.....	42
15. CONSLUSIONES.....	45
16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	46
17. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ASENTIMIENTO.....	47
18. BIBLIOGRAFÍA.....	48
19. ANEXOS.....	50

## RESUMEN

**ANTECEDENTES.** La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) afecta a 1 de cada 2000 personas, las principales manifestaciones clínicas son cutáneas, oftalmológicas, neurológicas y oncológicas. El glioma de la vía óptica (GVO) es el tumor cerebral más frecuente en NF1 siendo su mayor incidencia en menores de 7 años. El estudio de potenciales evocados visuales (PEV) es un método para evaluar la función de la vía visual.

**OBJETIVOS:** Describir las características neurofisiológicas de los potenciales evocados visuales en pacientes pediátricos con diagnóstico de NF1 referidos al servicio de Neurofisiología Clínica. Determinar la presencia o ausencia de respuesta bioeléctrica, la morfología, replicabilidad, amplitud y latencias de los potenciales.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se revisaron los estudios de PEV de pacientes pediátricos con diagnóstico de NF1 referidos al servicio de Neurofisiología Clínica del HP CMN Siglo XXI, el periodo de Julio 2017 a Julio 2019. Se determinó la presencia de respuesta bioeléctrica, morfología, replicabilidad, la amplitud y las latencias de acuerdo a los procedimientos internacionales seguidos en el Servicio de Neurofisiología. Los datos se registraron en hoja de datos de Excel Microsoft® y el análisis estadístico se llevó a cabo en el paquete estadístico SPSS en la versión 23.

**RESULTADOS.** Todos contaban con PEV goggles (LED) y 11 de ellos también contaban con PEV patrón reverso. Un paciente evaluado mediante técnica de goggles no presentó respuesta. El 70.5% (24/34) de los pacientes presento de disfunción para la vía visual (PEV técnica goggles), en contraste con la vía visual evaluada con PEV patrón reverso en donde solo se encontró disfunción en 2 de 22 casos para la vía visual. La anomalía encontrada con mayor frecuencia fue la prolongación en la latencia de P100 en 70.5% de las vías evaluadas mediante goggles. El grupo en edad preescolar presentó mayor porcentaje de disfunción.

**CONCLUSIONES.** Los hallazgos neurofisiológicos de potenciales evocados visuales en pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1 son:  
Mediante técnica de goggles:

- Disfunción de la vía visual periférica por prolongación de latencia para el componente P100 en 70.5% y normal en 29.5%.

- Disminución de la amplitud N75-P100 en 15% y amplitud normal en 85% de las vías evaluadas.

Mediante técnica patrón reverso:

- Disfunción de la vía visual central por prolongación de latencia a partir de P100 en 14% y normal en 86% de las vías evaluadas.
- Disminución de la amplitud N75-P100 en 9% y amplitud normal en 91% de las vías evaluadas.

## Marco teórico

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un síndrome que afecta múltiples órganos/sistemas y que tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas. Es una enfermedad con herencia autosómica dominante aunque en 50% de los pacientes el síndrome es causado por una mutación *de novo* lo cual puede retrasar el diagnóstico especialmente en niños. El gen NF1 está localizado en el cromosoma 17 y codifica para la proteína supresora de tumor neurofibromina (1).

La NF1 afecta aproximadamente a 1 de cada 2000 personas en todo el mundo (2) y la esperanza de vida de este grupo se ve disminuida de 8 a 21 años, siendo la causa más frecuente de muerte temprana las neoplasias malignas (3).

### Características clínicas.

Las características clínicas de NF1 son diversas y pueden afectar a casi cualquier órgano. El Instituto Nacional en salud conocido por sus siglas NIH (National Health Institut), en su declaración del congreso en 1988, formuló los criterios de diagnóstico para NF1, que subyacen a la participación fundamental de la piel, los huesos y el sistema nervioso (4).

1. Principales características definitorias: son manchas de café con leche, pecas en lugares específicos, neurofibromas periféricos y nódulos de Lisch.

### NIH Criterios de diagnóstico para NF1

Dos o más de los siguientes criterios:

1. Seis o más máculas café con leche >5 mm de diámetro máximo en individuos

prepúberes, >15 mm de diámetro máximo en individuos pospuberales.

2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
3. Pecas en la región axilar o inguinal.
4. Glioma óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
6. Una lesión ósea distintiva como la displasia del ala esfenoidal o adelgazamiento de la corteza del hueso largo con o sin pseudartrosis.
7. Familiar de primer grado (padre, hermano o descendiente) con NF1 según los criterios anteriores.

Como se comentó previamente, el gen NF1 codifica la proteína neurofibromina, cuya función es regular la vía de señalización *Ras* la cual controla la proliferación celular, sin embargo, a la fecha se han identificado miles de variantes patogénicas en la secuencia, lo que lleva a pérdida de función del producto del gen NF1 (5). Esto cobra relevancia debido a que se han descrito solo 4 correlaciones genotipo-fenotipo:

1. Deleción entera del gen NF1 y más de 10 genes adyacentes comprendiendo 1.4-1.5 Mb de ADN, lo que lleva a él fenotipo severo con discapacidad intelectual, gran cantidad de neurofibromas e incremento del riesgo de tumores malignos de vaina de nervio periférico así como malformaciones cardíacas.

2. Deleción específica de 3 bases en el exón 22 del gen NF1 lo que lleva a fenotipo leve caracterizado por mácula café con leche (MCL), efélides en pliegues cutáneos sin neurofibromas.
3. Sustitución de aminoácido en el codón 1809 (que codifica para arginina) está asociado a manifestaciones pigmentarias pero no a neurofibromas, aunque estos pacientes pueden tener fenotipo parecido a síndrome de Noonan con estenosis pulmonar y talla baja.
4. Variantes sin sentido asociadas a NF1 “espinal”, en el que hay pocos hallazgos pigmentarios con o sin neurofibromas y cognición normal pero con gran número de tumores que involucran las raíces nerviosas o nervios periféricos profundos.

El estudio genético puede ser realizado para fines diagnósticos o para apoyar al consejo genético. Si un niño cumple con los criterios diagnósticos para NF1, la confirmación genética molecular suele no ser necesaria.

### ***Glioma de vía óptica en pacientes con NF1***

Dentro de los principales criterios diagnósticos se encuentra el glioma de la vía óptica (GVO), el cual es el tumor cerebral más frecuente en niños con neurofibromatosis tipo 1, representando el 70% de todos los tumores de sistema nervioso central en esta población (6). Aproximadamente 20% de estos niños tendrá

glioma de la vía visual, la cual es una neoplasia de bajo grado de la vía visual que representa el 2 a 5% de todos los tumores cerebrales en niños (7).

El glioma de la vía visual es intrínseco a los axones de la vía visual y puede involucrar cualquiera de las siguientes estructuras de manera aislada o en combinación con estructuras adyacentes: nervio óptico, quiasma, tractos, radiaciones y/o el hipotálamo. Los GVO con mayor frecuencia involucran la vía anterior pre-geniculado, sin embargo, el involucro de la vía visual posterior (ejemplo: radiaciones ópticas) se ha descrito en GVO asociado a NF1 (8).

Patogénesis: este tumor está compuesto de astrocitos, oligodendrocitos, neuronas, microglia y células madre progenitoras. Los GVO tienen una alta dependencia del microambiente generado por la microglia, lo cual facilita su formación. En estudios de ratones se ha encontrado que la microglia dirige el crecimiento del GVO a través de citosinas como el ligando 5 de quimioquina (CCL5) o el ligando 12 de quimioquina (CXL12) que reclutan microglia adicional e incrementan la proliferación astrogliar insuficiente en NF1 así como la sobrevivencia del tumor. Se ha descrito que la microglia produce neurotoxinas que llevan a daño axonal del nervio óptico culminando en pérdida de células ganglionares de la retina así como alteración de la agudeza visual. Además de la microglia, el crecimiento de este tumor requiere activación a la baja de mTOR así como la activación de la señalización RAS lo que aumenta con la pérdida del gen NF1.

Presentación clínica: la lista de manifestaciones puede dividirse en 4 categorías que son ocular, neurológica, endocrina y otras (9).

-Oculares: disminución de agudeza visual, atrofia óptica, papiledema, nistagmo, proptosis.

-Neurológicos: cefalea, náusea/vómito, crisis convulsivas, parálisis de nervio craneal, regresión del desarrollo.

-Endocrinas: pubertad precoz, talla baja, diabetes insípida.

-Otras: síndrome diencefálico, aumento del perímetro cefálico.

Es importante mencionar que las niñas con glioma de vía óptica son 5-10 veces más propensas a perder la visión y requerir tratamiento (10).

### ***Recomendaciones actuales para vigilancia por GVO en pacientes con NF1***

Al no contar con indicadores clínicos para predecir el desarrollo de GVO sintomático en pacientes con NF1, es esencial la vigilancia cuidadosa en búsqueda de signos tempranos de pérdida de visión. Los intervalos ideales para la vigilancia no han sido estudiados y las recomendaciones en niños con NF1 están basadas en experiencia clínica y existe evidencia limitada (11).

La Academia Americana de Pediatría en conjunto con el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica elaboró una guía actualizada para la vigilancia de pacientes pediátricos con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1. Esta guía fue publicada en Mayo 2019 y establece lo siguiente (12):

-La morbilidad es más alta en niños menores de 6 años, pero los niños pequeños no suelen reportar síntomas;

-Menos de la mitad de los pacientes con glioma de la vía óptica desarrollan pérdida de la visión u otros síntomas;

-Cambios en el crecimiento linear pueden revelar la presencia de glioma de vía visual que esté afectando el eje hipotalámico-hipofisiario, pero esto debe ser tratado por endocrinólogo.

-El tratamiento con quimioterapia con frecuencia es efectivo para detener la pérdida de la visión y/o mejorar la visión, así que el tratamiento temprano es crucial.

-La vigilancia por oftalmólogo pediatra familiar con NF1 (al menos debe ser anual); y

-La neuroimagen es una opción como estudio de base y es obligatorio en los siguientes casos: síntomas focales motores o sensitivos, crisis convulsivas, cefaleas que incrementen en frecuencia y severidad, signos de aumento de presión intracraneal, síntomas de ataque isquémico transitorio o ictus, disminución de agudeza visual o en campos visuales, pubertad precoz o crecimiento acelerado, neurofibromas de cabeza y cuello, encefalopatía o degeneración cognitiva, asimetría de extremidades.

Por otro lado, existen diferentes guías con otras especificaciones como lo es la elaborada por los miembros de la “*United Kingdom Neurofibromatosis Association Clinical Advisory Board*” cuyas propuestas están basadas en publicaciones de estudios clínicos y del conocimiento de expertos en NF con experiencia en proveer

servicios clínicos. Esta guía establece lo siguiente (13):

-El reconocimiento de la agudeza visual puede ser evaluada a la edad de 3 años, visión de color a los 5 años y los campos visuales a los 8 años de edad, debido a que antes pueden ser problemático en niños pequeños o con déficit cognitivo.

-El mayor riesgo para desarrollo de glioma de vía visual es antes de los 7 años de edad por lo que este grupo debe ser evaluado con agudeza visual y fundoscopia de manera anual.

-La IRM cerebral para tamizaje de GVO no está indicada y no se requiere en ausencia de alteraciones visuales progresivas o proptosis.

### **Anatomía de la vía visual (imagen 1)**

- El nervio óptico está formado por los axones de las células ganglionares, tiene una porción intracraneal (25 mm), intracanalicular e intracraneal (18-20 mm).
- El quiasma óptico se encuentra sobre la silla turca, el seno cavernoso y la hipófisis.
- Las fibras nasales se decusan en el quiasma óptico y se unen a las fibras temporales del ojo opuesto y forman el tracto óptico.
- El tracto óptico hace relevo en el cuerpo geniculado lateral (localizado en el pulvinar del tálamo) para formar la radiación óptica y dirigirse a la corteza visual, áreas de Brodman 17, 18 y 19 (14).

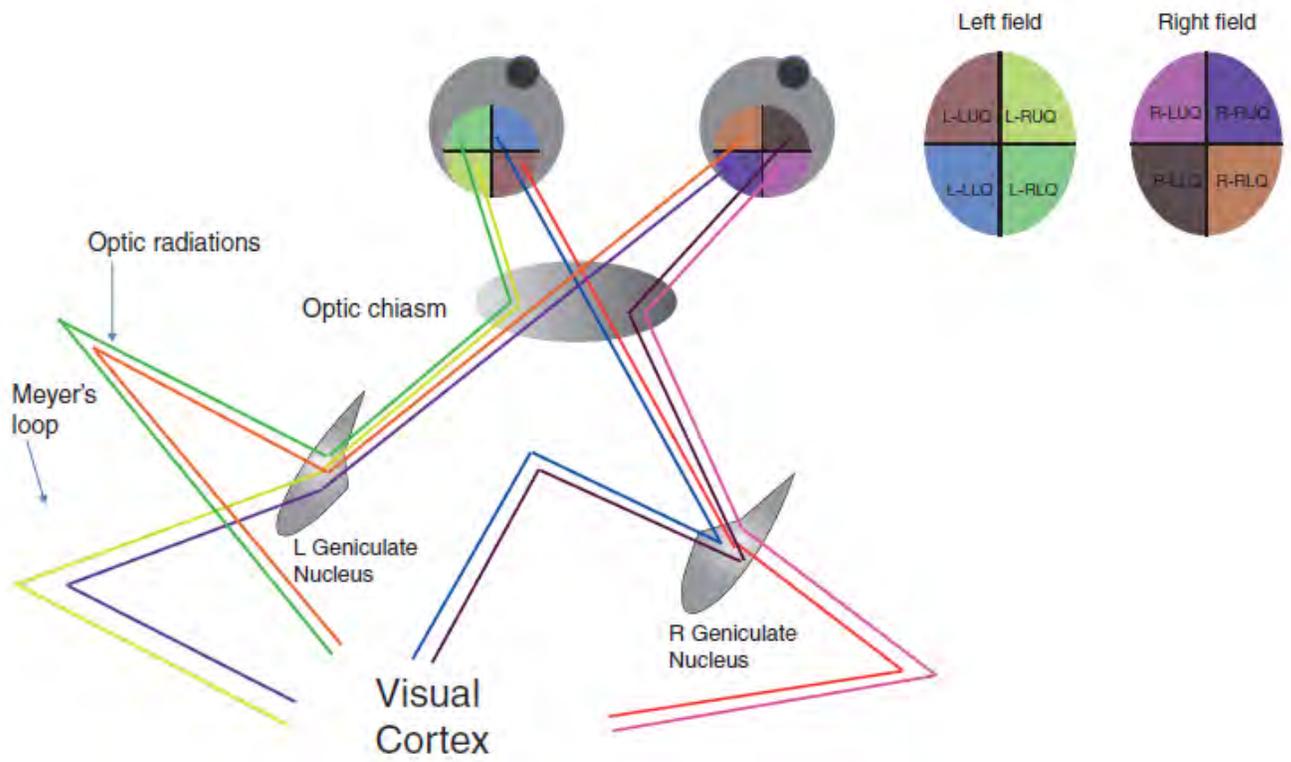


Imagen 1. Vía visual (Simons, Mirela 2019)

## Potenciales evocados visuales

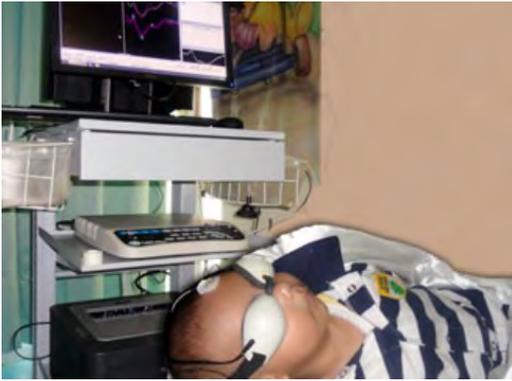


Imagen 2. Estudio de PEV con goggles 1



Imagen 3. Estudio de PEV con dámara 1

Los potenciales evocados visuales (**VEP**) son señales eléctricas generadas por componentes de la vía visual en respuesta a estimulación visual. Permiten evaluar la conducción nerviosa en la vía visual hasta la corteza occipital por lo que son usados clínicamente como una medida de integridad y funcionalidad de la vía visual(15).

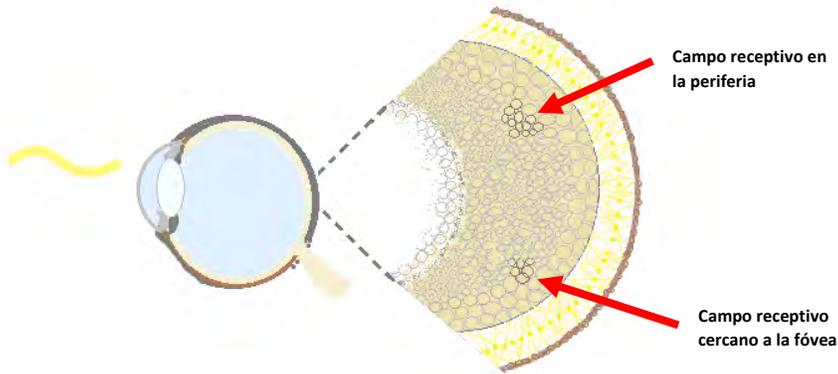
Los **VEP** pueden ser usados para evaluar la integridad y maduración de la vía visual en infantes y niños preverbales.

- **Técnica de estimulación**

Existen 2 tipos principales de estimulación de la retina usadas en la práctica clínica: patrón de cambio y flash(16).

El método de patrón reverso evalúa la visión central correspondiente al campo receptivo de la retina cerca de la fovea  $0.1^\circ$  (grado) y con rango aceptado de  $08^\circ$  a  $1.2^\circ$ , es aquí donde se encuentra la agudeza visual más alta. El método de goggles

o estímulo con flash evalúa la visión periférica que alcanza de 10° a 20° en la retina (15,17) (ver imagen 5).



*Imagen 5. Campos receptivos de la retina: central y periférico. Adaptado de Eric R. Kandel 564–565..*

→ Estimulación con patrón de cambio o patrón reverso: es la técnica más sensible para detección de defectos en la conducción. Consiste en un tablero con cuadros blanco y negro (imagen 6).

-Paciente a 70 cm de pantalla.

-Frecuencia alternante de 2.1 Hz.

-Requiere cooperación del paciente.

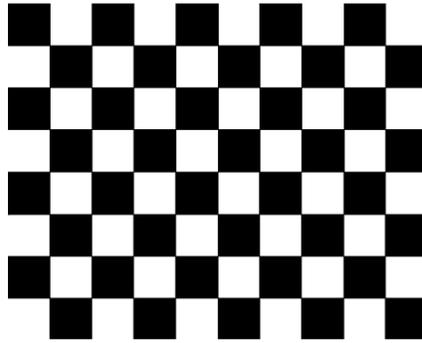


Imagen 6. Tablero de 8x8.

→ Estimulación con flash:

No requiere cooperación del paciente, el estímulo se da mediante goggles con luz roja. La frecuencia de estímulo es de 2.1 Hz.

- **Técnica de registro**

-Electrodos de registro:

Electrodos de superficie con colocación de acuerdo al sistema 10-20: Fz, Cz, Pz, Oz, O1, O2 (Imagen 7).

Debido a que la máxima amplitud para P100 se encuentra en los canales Oz-Fz u Oz-Cz, es el montaje utilizado.

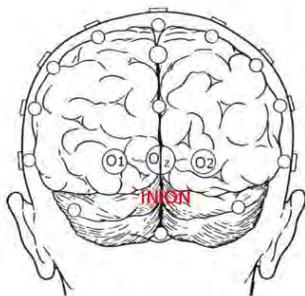
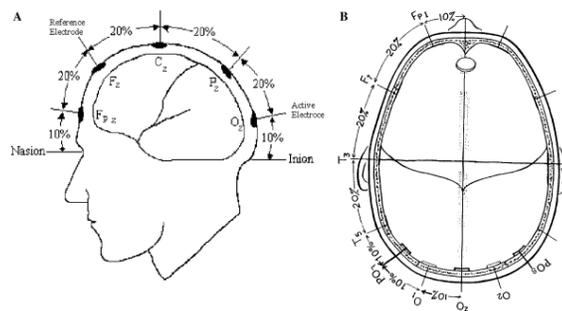


Imagen 7. Montaje para registro de PEV.



- **Parámetros de registro**

Filtro de baja frecuencia 1-30 Hz, filtro de alta frecuencia 100-300 Hz.

Promediar con 100-200 estímulos.

Ventana 50 ms/div, sensibilidad 3-10 uV/div.

- **Potenciales registrados y su interpretación**

Para VEP patrón reverso (pVEP) y VEP flash (fVEP) son registradas en región occipital las ondas: N75 (N1), P100 (P1) y N145. Véase Imagen 8.

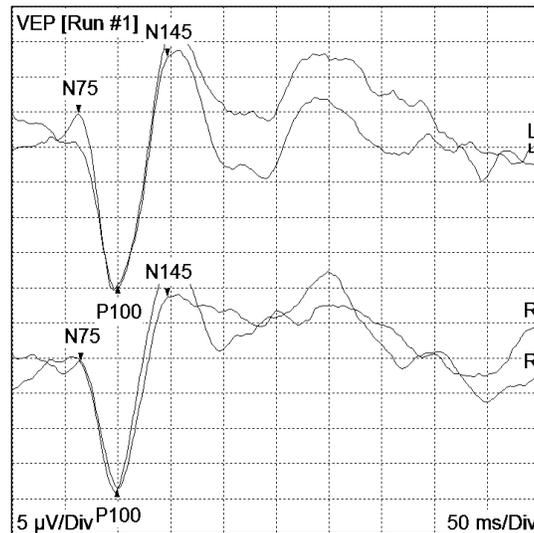
La onda P100 es la onda más consistente. Los generadores neurales de las ondas no están claramente definidos.

-La primera onda se cree es originada por la activación del núcleo geniculado lateral a 70-75 ms(18).

-La onda positiva a 95-110 ms P100 es generada en la corteza extraestriada dorsal del giro occipital medio.

-La última onda negativa aparece a los 145-150 ms y se genera de diferentes áreas incluyendo parte profunda del lóbulo parietal(19).

En la siguiente imagen se observa un ejemplo de potencial evocado visual con morfología, latencia de los componentes y amplitud normales.



**Imagen 8.** Potenciales evocados visuales normales. Se observan las ondas N75, P100 y N145 con latencias normales.

- **Maduración normal de los VEPs**

Las respuestas visuales se han documentado en RN pretérmino de 24 SDG, pero estas respuestas son rudimentarias.

El desarrollo visual ocurre durante el 3er trimestre de gestación y en el primer año postérmino.

La anatomía fina de los fotorreceptores en la fóvea, los cuales nos dan la visión detallada, maduran hasta los 4 años de edad.

La mielinización del nervio óptico y sus tractos es incompleta al nacimiento e incrementa durante 2 años (postnatal).

Aunque el número de células en la corteza primaria visual parece ser completa al nacimiento, existen incrementos importantes en tamaño, estructura sináptica y densidad dendrítica durante los primeros **6-8 meses de vida** (20) .

Todos los parámetros así como la interpretación de los estudios se basan de acuerdo a las guías internacionales de neurofisiología clínica.

## 1. ANTECEDENTES

En un estudio realizado en Brasil se encontró que por medio de los potenciales evocados visuales (patrón reverso) fue posible detectar disfunción visual en dos tercios de los pacientes con glioma de bajo grado de vía visual con evidencia subclínica de pérdida visual, los hallazgos fueron disminución de amplitud P100 así como prolongación de latencias a partir de la misma. Las anomalías fueron más severas en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (21).

Otro estudio realizado en Estados Unidos de América cuyo objetivo fue detectar anomalías en PEV en niños con NF1 sin evidencia de GVO por IRM, se encontró que en 10 de 16 niños hubo alteración en los PEVs, las anomalías incluyeron: retardo de respuestas, ausencia de P100 o ambas en la estimulación con Flash (22). Los potenciales evocados visuales se han descrito como un biomarcador en pacientes con NF1 y glioma de vía óptica con una sensibilidad de 99-100% y moderada especificidad de 60-69% (11).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El glioma de la vía óptica es frecuente en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, es un tumor de bajo grado, por lo cual tiene baja mortalidad, sin embargo, puede lograr incapacitar al paciente de no detectarse y tratarse de manera oportuna.

Actualmente no existe un consenso internacional para el tamizaje de niños con NF1, existen recomendaciones de diferentes organizaciones que discrepan entre ellas. Un método referido es la revisión oftalmológica anual, pero tomando en cuenta que las guías recomiendan que se valore agudeza visual; colorimetría y campimetría a los 3, 5 y 8 años respectivamente, parece ser un poco tarde la evaluación completa ya que la mayor incidencia del GVO es antes de los 6 años de edad (13).

La resonancia magnética es una opción en niños de temprana edad o poco cooperadores (23), sin embargo, es un estudio costoso y que requiere sedación en esta población.

En contraste los potenciales evocados visuales ofrecen una alternativa para la detección de la disfunción de la vía visual antes de que los pacientes manifiesten síntomas. Es un estudio objetivo, económico y que no requiere de la cooperación del paciente. Esto lo hace el estudio ideal en estas subpoblaciones (pequeños y no cooperadores) sin dejar de ser aplicable a toda la población pediátrica.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Los potenciales evocados visuales son un estudio objetivo, no invasivo que no requiere la cooperación del paciente y que ofrecen una alternativa para la detección de la disfunción de la vía visual en pacientes pediátricos con NF1, ya que la patología visual en esta enfermedad se presenta antes de los 6 años de edad (7).

Las alteraciones en los estudios PEV se presentan antes de las manifestaciones clínicas y de imagen (21) . El detectar alteraciones en la funcionalidad de la vía visual no hace diagnóstico de glioma de vía óptica, pero si puede alertarnos para vigilar estrechamente al paciente con algún tipo de disfunción de la vía visual.

Al ser estudios no invasivos y que solo se requiere que los pacientes estén dormidos, no es necesario el apoyo de otro tipo de especialistas para la realización de estos, como es el caso de los estudios de imagen, que al no cooperar los pacientes se deben de sedar, con los riesgos y costos que conlleva dicha intervención de anestesia.

Por lo anterior la realización del presente estudio permitirá la detección de disfunción de la vía visual antes de que se manifieste clínicamente y por consiguiente llevar una vigilancia más estrecha en estos pacientes con riesgo de presentar glioma de la vía visual.

## **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características neurofisiológicas de los potenciales evocados visuales obtenidos en pacientes pediátricos con NF1?

## **5. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir las características neurofisiológicas de los potenciales evocados visuales obtenidos en pacientes pediátricos con diagnóstico de NF1.

### **Objetivos específicos**

En los potenciales evocados visuales obtenidos por técnica de Goggles y/o Patrón

Reverso:

Determinar la presencia o ausencia de respuesta

Describir la morfología.

Medir la amplitud

Determinar las latencias absolutas.

Determinar si los valores de los parámetros antes mencionados están dentro o fuera de los valores esperados para la edad.

Determinar patrón de daño.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño de estudio:**

**Nivel de intervención:** Observacional

**Propósito de estudio:** Descriptivo

**Orden de razonamiento causal:** Transversal, Retrospectivo

### **Lugar de estudio:**

Servicio de Neurofisiología clínica Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo  
XXI del IMSS.

### **Ubicación temporal:**

Se analizaron y evaluaron los estudios realizados de Julio 2017 a Julio 2019.

### **Población de estudio:**

Se incluirán los estudios de potenciales evocados visuales obtenidos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de NF1 referidos al servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital de Pediatría como parte de la evaluación de la vía visual para su seguimiento por las diferentes especialidades, tanto de esta UMAE como de hospitales regionales que corresponden al servicio.

En enfermedades raras, es importante conocer la máxima información al alcance por lo tanto se estudiará el universo.

## **7. TIPO DE MUESTREO**

Muestreo por conveniencia. Se incluyó el universo de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para los estudios de potenciales evocados visuales obtenidos por técnica de goggles realizados en pacientes pediátricos con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1, tanto de esta UMAE como de hospitales regionales, al servicio de Neurofisiología Clínica, en el periodo Julio 2017 a Julio 2019.

Es conveniente además señalar que como cada paciente tiene dos vías visuales la unidad experimental de nuestro estudio que es la vía visual será el doble que el de pacientes (evaluadas por estímulo de ojo izquierdo y ojo derecho).

### **Tipo de muestreo:**

No probabilístico, de tipo continuo por conveniencia.

## 8. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión:**

-Pacientes pediátricos con diagnóstico de NF1 tanto por criterios clínicos y/o que tengan estudio genético.

-Sexo masculino y femenino.

-Edad entre 6 meses y 16 años de edad.

-Pacientes que cuenten con estudio de potenciales evocados visuales obtenidos por técnica de goggles y / o patrón reverso.

- **Criterios de exclusión:**

Pacientes con enucleación.

Estudio incompleto.

- **Eliminación:**

Expediente incompleto.

## 9. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

---

<b>Constantes para fines de este estudio por ser criterio de selección</b>	
<b>NF1</b>	<p><b>Pacientes que cumplan 2 o más criterios diagnósticos para neurofibromatosis tipo 1 (NIH 1988):</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Seis o más máculas café con leche &gt;5 mm de diámetro máximo en individuos prepúberes &gt;15 mm de diámetro máximo en individuos pospuberales.</li><li>2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.</li><li>3. Pecas en la región axilar o inguinal.</li><li>4. Glioma óptico.</li><li>5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).</li><li>6. Una lesión ósea distintiva como la displasia del ala esfenoidal o adelgazamiento de la corteza del hueso largo con o sin pseudartrosis.</li><li>7. Familiar de primer grado (padre, hermano o descendiente) con NF1 según los criterios anteriores.</li></ol>
<b>Vía visual</b>	<p>Consiste en una serie de células nerviosas y sinapsis que llevan información visual desde el ambiente hacia el cerebro para su procesamiento. Incluyen la retina, nervio óptico, quiasma óptico, tracto óptico, cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas y corteza estriada.</p>

---

**Variable dependiente: características de los PEV por técnica de goggles y/o patrón reverso**

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Respuesta bioeléctrica	Se refiere a presencia o ausencia de potencial de la vía visual posterior a dar un estímulo visual.	Cualitativa	1. Presente 2. Ausente
Amplitud	Medición del pico de N75 a P100	Cualitativa	1. Normal 2. Disminuida
Latencia de N75	Se refiere al tiempo total desde el inicio hasta que se ha alcanzado el pico máximo de amplitud.	Cualitativa	1. Normal 2. Prolongada
Latencia P100	Se refiere al tiempo total desde el inicio hasta que se ha alcanzado el pico máximo de amplitud.	Cualitativa	1. Normal 2. Prolongada
Latencia N145	Se refiere al tiempo total desde el inicio hasta que se ha alcanzado el pico máximo de amplitud.	Cualitativa	1. Normal 2. Prolongada
Morfología	Se refiere a la forma que deben tener las ondas de acuerdo a la edad	Cualitativa	1. Normal 2. Anormal
Grado de disfunción	Alteración en la amplitud, latencia o morfología. Al haber afectada 1=leve, 2=moderada y 3= severa	Cualitativa	1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Patrón de daño	Daño producido en el nervio o nervios afectados como traducción de las alteraciones reflejadas en los estudios de conducción nerviosa	Cualitativa	1. Axonal 2. Desmielinizante 3. Mixto

**-Terceras variables**

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Cuantitativa	Años
Sexo	Fenotipo sexual al que corresponde el individuo	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Síntomas visuales	Alteración de la visión referida por el paciente manifestado como visión borrosa, visión doble, defectos en campo visual.	Cualitativa, nominal dicotómica	1. Si 2. No

## **Análisis estadístico**

Estadística descriptiva, se calcularon medias y porcentajes para variables continuas. Frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

## 10. INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO

1. El estudio se realizó en el servicio de Neurofisiología Clínica de la UMAE HP CMN SXXI del IMSS, de la ciudad de México, y abarcó el periodo correspondiente a Julio 2017 a Julio 2019. Con previa autorización por los Comité de Investigación y Ética de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
2. Se seleccionaron los estudios de pacientes con potenciales evocados visuales con goggles y/o patrón reverso realizados en pacientes con NF1.
3. Se realizó el análisis de acuerdo a los criterios de evaluación del servicio para la interpretación de los PEV (goggles y/o patrón reverso) de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.
4. Se registró la información en una hoja de recolección de datos correspondiente a cada paciente (*Anexo 1*).
5. Se conformó una base de datos electrónica en el programa Excel Microsoft®.
6. Para el análisis se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia

central para la descripción de las variables.

7. Latencias y amplitudes fueron descritas en forma cualitativa dicotómica (retrasada / disminuida) de acuerdo a los valores internacionales de referencia ajustados por la edad (25).

## **11. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO**

Este estudio se clasifica como investigación sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, capítulo primero, artículo 17, párrafo 3. Toda la información se recolectó y resguardó de forma confidencial, no existiendo conflicto de interés por los autores.

## **12. RECURSOS EMPLEADOS Y FACTIBILIDAD**

Los PEV son realizados como parte del estudio diagnóstico de los pacientes, con el equipo y el personal calificado del Servicio de Neurofisiología. Los registros obtenidos y la información asociada se conservan en forma sistemática en las libretas del propio servicio, por lo que no implican gastos o tiempos adicionales.

El tesista realizará la recopilación, verificación y análisis de los datos en forma asesorada, mediante una base de datos diseñada especialmente y con programas de computación disponibles.

Los costos adicionales marginales (papelería, foto documentación, etc. fueron cubiertos por los investigadores, por lo que no se solicitó presupuesto adicional. El número de pacientes estudiados en el periodo elegido se estimó entre 15 y 30 pacientes que cumplirán los criterios de inclusión sin presentar criterios de exclusión o eliminación. Además, como cada paciente tiene dos vías visuales y la unidad experimental es la vía visual eso duplica el número de casos evaluados.

## 13. RESULTADOS

### *Datos demográficos*

Durante el periodo de estudio 18 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Todos fueron evaluados con PEV en modalidad goggles y 11 contaban también con evaluación por técnica de patrón reverso. Hubo un total de 6 pacientes del sexo masculino (33%) y 12 del sexo femenino (67%). Ver gráfico 2. La mediana de edad de los pacientes fue de 8 años (rango de 1 a 16 años).

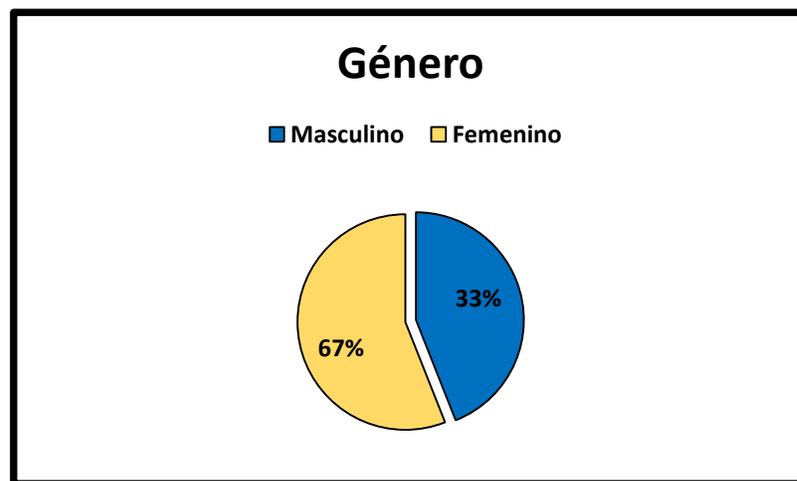


Imagen 9. Porcentaje de pacientes por Género.

Cada paciente cuenta con 2 vías visuales, cuyo daño puede ser independiente entre sí, por lo anterior, se consideró a cada vía visual una como unidad funcional. Se evaluaron un total de 36 vías mediante técnica goggles y 22 vías mediante técnica patrón reverso.

## Hallazgos neurofisiológicos

### Técnica de Goggles (Ver tabla I)

#### *Respuesta Bioeléctrica*

De las 36 vías visuales evaluadas mediante PEV con goggles, se encontró respuesta en 34 (94%). No hubo respuesta en 2 vías (del mismo paciente), esto se refiere que no se encontró potencial con el estímulo de luz roja con goggles utilizado en el servicio de Neurofisiología Clínica.

#### *Morfología de los PEV*

De las 34 vías visuales donde se obtuvo respuesta mediante goggles, se encontró morfología normal en 24 (70.5%) (Imagen 10) y morfología alterada (anormal) en 10 (29.5%). (Imagen 11).

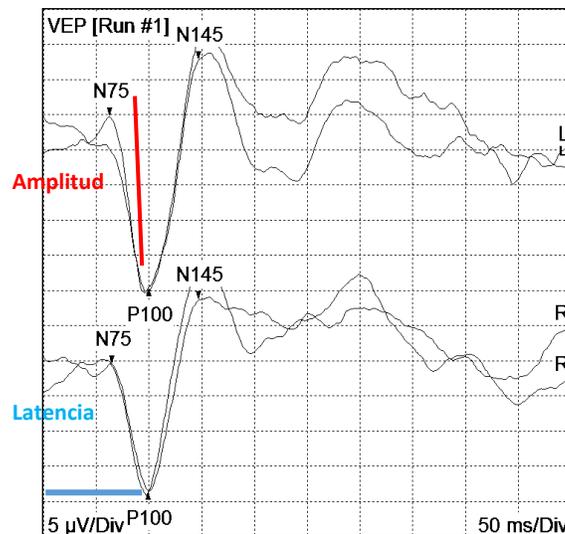


Imagen 10. PEV con goggles en paciente femenino de 13 años de edad, se muestra un gráfico representativo en donde se observa latencia, amplitud y morfología normal. El potencial superior corresponde a vía visual izquierda (del inglés "left") y el potencial inferior corresponde a vía visual derecha (del inglés "right").

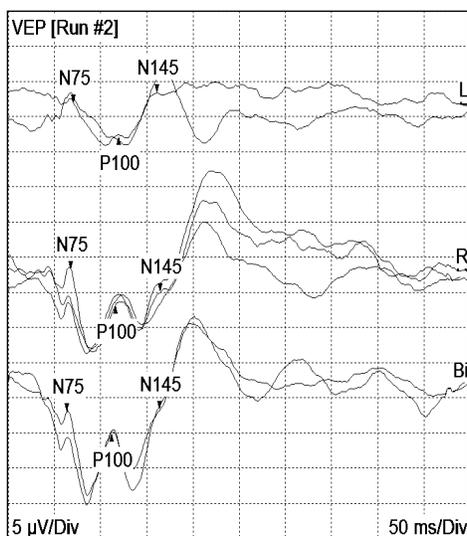


Imagen 11. PEV obtenidos con técnica goggles en paciente de 16 años de edad. Nótese la morfología bífida del potencial (anormal).

### Amplitud de los PEV.

La amplitud fue normal en 29 vías (85 %), y disminuida en 5 (15 %). Véase imagen 12.

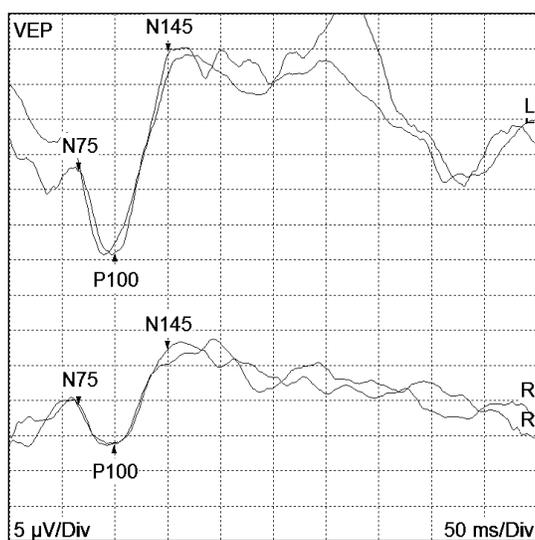


Imagen 12. Potenciales evocados visuales con goggles en paciente masculino de 7 años de edad con una disminución >50% en la amplitud N75-P100 para lado derecho.

## Latencias

Se midieron las latencias para las ondas N75 y P100 de las 34 vías visuales evaluadas.

Tabla I. Características de las 34 vías visuales (con respuesta) evaluadas con técnica de goggles.

	Morfología	Amplitud	Latencia	
			N75	P100
Normal	24 (70.5%)	29 (85%)	26 (76.5%)	10(29.5%)
Anormal	10 (29.5%)	5 (15%)	8 (23.5%)	24 (70.5%)

Se encontró latencia normal para la onda N75 en 26 vías visuales (76.5%) y prolongada en 8 (23.5%); la onda P100 fue normal en 10 (29.5%) y prolongada en 24 (70.5%).

Las vías visuales con anomalía en amplitud y latencia presentaron un grado de disfunción, clasificándose en leve, moderado o severo. Y se encontró disfunción leve en 9 vías (34 %), moderada en 15 vías (57 %) y 2 de tipo severa (9 %), estas últimas fueron las que no presentaron potencial, (ver tabla II).

Tabla II. Resumen de características del grupo de pacientes y sus resultados obtenidos con las diferentes técnicas de PEV.

Sujeto	Edad A/M*	Valoración oftalmológica/ radiológica	Respuesta	Modalidad de PEV	Disfunción		Tipo de Alteración	Grado de disfunción**
Sujeto 1	4/1	-/normal	Presente	G	Sí		Lat	Leve
Sujeto 2	13/1 0	-/normal	Presente	G/PR	Sí /	No	Lat	Leve/-
Sujeto 3	15/1 1	Normal/-	Presente	G/PR	Sí /	Sí	Lat	Leve/Moderada
Sujeto 4	16/0	Sin diagnóstico¥	Presente	G/PR	Sí /	No	Amp	Moderada
Sujeto 5	7/0	Sin diagnóstico	Presente	G/PR	Sí /	No	Lat	Moderada
Sujeto 6	7/0	Normal/-	Presente	G/PR	Sí /	No	Mixto	Moderada
Sujeto 7	2/8	Normal/-	Presente	G	Sí		Lat	Moderada
Sujeto 8	12/1 0	Normal/-	Presente	G/PR	Sí /	No	Mixto	Moderada
Sujeto 9	16/0	Sin diagnóstico	Presente	G/PR	No /	Sí	Amp	-/Severa
Sujeto 10	2/10	-/ normal	Presente	G	Sí		Lat	Moderada
Sujeto 11	9/6	-/ normal	Presente	G	Sí		Lat	Moderada
Sujeto 12	10/1 1	Sin diagnóstico	Presente	G/PR	No /	No	-	-
Sujeto 13	14/7	Normal/normal	Presente	G	No		-	-
Sujeto 14	1/9	Sin diagnóstico	Ausente	G	Sí		NR	Severa
Sujeto 15	9/4	-/anormal (UBOs)	Presente	G/PR	No /	No	-	-
Sujeto 16	1/7	Normal/normal	Presente	G	Sí		Mixto	Moderada/-
Sujeto 17	7/3	Normal/-	Presente	G/PR	Sí /	No	Lat	Moderada/-
Sujeto 18	7/ 8	Anormal (ametropía)/ UBOs	Presente	G/PR	No /	No	-	-

\*A: años, M: meses, G: goggles, PR: patrón reverso, Lat: latencia, Amp: amplitud. \*\*Clasificación arbitraria de grado de disfunción en base a prolongación de P100. ¥Sin evidencia clínica documentada en el expediente sobre diagnóstico de GVO.

### Técnica de Patrón reverso (ver tabla III)

Esta técnica requiere la cooperación de los pacientes, y el diagnóstico clínico de NF1 se asocia a discapacidad intelectual moderada en el 10% de los casos, lo cual puede comprometer la aplicación de esta técnica ya que la conducta del paciente puede afectar su realización. Solo en 11 de 18 pacientes se realizó el estudio. Al igual que con la técnica de goggles se consideró cada vía como una unidad funcional por lo que se evaluaron un total de 22 vías visuales.

### *Respuesta Bioeléctrica.*

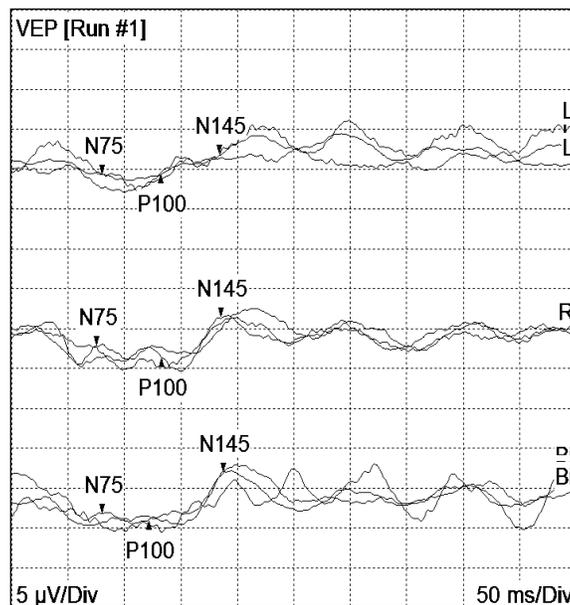
Mediante la técnica de patrón reverso se encontró respuesta en las 22 vías visuales (100 %).

### *Morfología de los PEV*

De las 22 vías visuales donde se obtuvo respuesta mediante técnica de patrón reverso, se encontró morfología normal en 18 (82 %) y morfología alterada (anormal) en 4 (18 %).

### *Amplitud de los PEV*

La amplitud fue normal en 20 vías (91 %), y disminuida en 2 (9 %). Ver imagen 13.



*Imagen 13. PEV obtenidos por técnica de patrón reverso en paciente femenino de 16 años de edad en donde se observa muy baja amplitud  $< 5\mu V$  de manera bilateral y no mejora con estímulo binocular.*

## Latencias

Se midieron las latencias para las ondas N75 y P100. Y se encontraron los siguientes resultados para en las 22 vías evaluadas. Para la onda N75 la latencia fue normal en 22 (100%); para la onda P100 fue normal en 19 (86 %) y prolongada en 3 vías (14 %).

Tabla III. Características de las 22 vías visuales evaluadas con técnica patrón reverso.

	Morfología	Amplitud	Latencia	
			N75	P100
Normal	18 (82%)	20 (91%)	22 (100%)	19 (86%)
Anormal	4 (18%)	2 (9%)	-	3 (14%)

## Características neurofisiológicas de PEV por grupo etario

Al realizar el análisis de datos por grupos de edad se utilizó la división por edad preescolar (<6 años), escolar (6-11 años 11 meses) y adolescentes (>12 años). En este análisis utilizamos como definición de disfunción la prolongación de la latencia en milisegundos para el componente P100 por encima de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad. En todos los casos de disfunción el daño fue bilateral (al evaluar ojo izquierdo, al evaluar ojo derecho).

Como se observa en la imagen 14, el grupo de preescolares presentó disfunción en el 100% (con alteración a partir de P100, con valor normal de N75); en el grupo de escolares el 66.6% presentó disfunción; en el grupo de adolescentes 57.1%

presentó disfunción. Podemos observar que el grupo etario con mayor afección son los preescolares.

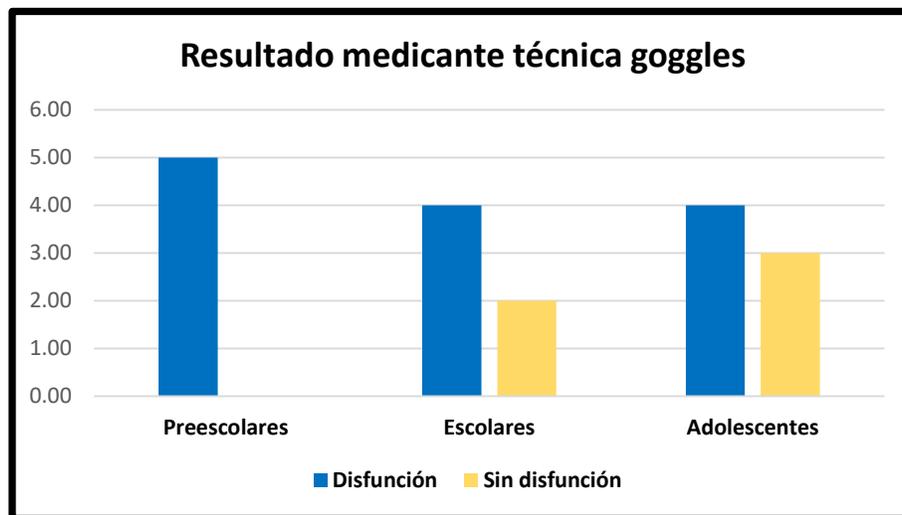


Imagen 14. Gráfico de barras con distribución de disfunción y no disfunción en pacientes por grupo etario.

## 14. DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra como resultado principal un elevado porcentaje de disfunción para la vía visual periférica (evaluada mediante técnica de goggles con flash) en 24 de 34 vías evaluadas (70.5%) por prolongación en la latencia a partir del componente P100 y se encontró disfunción en 5 de 34 vías evaluadas (15%) por disminución en la amplitud, en contraste con la vía visual central (evaluada con técnica de patrón reverso) en donde solo se encontró disfunción en 2 de 22 (9%) vías visuales evaluadas por disminución en la amplitud y solo 3 de 22 (14%) con alteración por prolongación de la latencia del componente P100. La anomalía encontrada con mayor frecuencia fue prolongación de la latencia para el componente de P100.

En un estudio realizado por Alessandro Iannaccone y colaboradores (22), 16 pacientes con NF1 (edad media de  $10.4 \pm 2.8$  años) y sin evidencia radiológica de GVO fueron evaluados mediante PEV (patrón reverso, Ganzfeld/flash). Ellos encontraron anomalías en 10 pacientes (62.5%) en la técnica de patrón reverso, las anomalías incluyeron retardo en las respuestas ( $n=6$ ), ausencia de respuesta del segundo componente positivo (P2 o P100) ( $n=3$ ) o ambas ( $n=1$ ). Las anomalías en el componente P2 fueron el hallazgo más frecuente ( $n=7$ ) mediante técnica de flash, todos sus pacientes contaban con resonancia magnética que reportó objetos hiperintensos no identificados (UBOs del inglés *unidentified bright objects*) por lo que el autor concluye que sus resultados son sugestivos de anomalía primaria del procesamiento visual en niños con NF1.

Nuestros resultados son parecidos a los obtenidos en el trabajo de Iannaccone, de nuestro grupo de pacientes solo 2 contaban con reporte de UBOs por imagen de resonancia magnética por lo que las alteraciones encontradas en la prolongación a partir del componente P100, el cual es generado a nivel del cuerpo geniculado lateral del tálamo, nos orientan hacia una alteración subclínica en los pacientes pediátricos con NF1.

Otro hallazgo importante de nuestro estudio es que el 100% de los pacientes en edad preescolar presentó disfunción, estos pacientes fueron evaluados por técnica de goggles ya que la técnica de patrón reverso requiere atención y cooperación.

Las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Pediatría, en su publicación "Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1"(12) establece que la imagen de resonancia magnética, en búsqueda de glioma de vía óptica u otros tipo de lesiones tumorales en esta población, debe realizarse en caso de sintomatología específica, también establece como recomendación para detección de GVO la vigilancia mediante revisión anual por oftalmólogo, sin embargo, en la población preescolar o con discapacidad intelectual esto puede ser todo un reto debido a que no cooperan y los potenciales visuales son una herramienta objetiva que permitiría hacer un seguimiento de este tipo de pacientes en busca de alteraciones subclínicas.

Cabe resaltar que en nuestro estudio con técnica de Goggles, se obtuvo un porcentaje elevado de latencia prolongada para P100 (70.5% representando 24 de 34 vías evaluadas), comparativamente con los pacientes que presentaron alteración desde la onda N75 (23.5% representando 8 de 34 vías evaluadas), se pude

observar que el daño que presenta la vía es por la NF y no debido a un factor técnico.

Los potenciales evocados visuales son una técnica objetiva, rápida y de bajo costo para la detección de anomalías en la función de la vía visual de los pacientes pediátricos y en el caso de los niños con NF1 permitiría llevar a cabo un seguimiento más estrecho en aquellos que presenten alteración en la función de la vía visual.

## 15. CONCLUSIONES

Los hallazgos neurofisiológicos de potenciales evocados visuales en pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1 son:

Mediante técnica de goggles:

- Disfunción de la vía visual periférica por prolongación de latencia para el componente P100 en 70.5% y normal en 29.5%.
- Disminución de la amplitud N75-P100 en 15% y amplitud normal en 85% de las vías evaluadas.

Mediante técnica patrón reverso:

- Disfunción de la vía visual central por prolongación de latencia a partir de P100 en 14% y normal en 86% de las vías evaluadas.
- Disminución de la amplitud N75-P100 en 9% y amplitud normal en 91% de las vías evaluadas.

*Comentarios: en nuestro estudio se encontró un alto porcentaje de disfunción mediante técnica de goggles en un grupo de pacientes sin diagnóstico de GVO lo cual se traduce como una alteración subclínica, por lo tanto los potenciales evocados visuales son una técnica objetiva para la vigilancia de los pacientes pediátricos con NF1.*

## 16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	A B R 2 0	A B R 2 0	M A Y 2 0	J U N 2 0	J U L 2 0	A G O 2 0	S E P 2 0	O C T 2 0	N O V 2 0
Diseño de marco teórico	X								
Diseño de protocolo		X	X						
Someter protocolo a comité de investigación			X	X					
Recolección de datos					X				
Análisis de datos						X			
Presentación de resultados						X	X		
Presentación de examen profesional							X		
Enviar tesis a congreso									X

## **17. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ASENTIMIENTO**

No se requirió ya que fue un estudio retrospectivo y solo se revisaron bases de datos existentes en el servicio de Neurofisiología clínica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

## 18. BIBLIOGRAFÍA

1. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;3:1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>
2. Eid H, Crevier-sorbo G, Aldraihem A. Neurofibromatosis Type 1: Description of a Novel Diagnostic Scoring System in Pediatric Optic Nerve Glioma. 2019;(April):1–7.
3. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in Neurofibromatosis 1 : An Analysis Using U . S . Death Certificates. 2001;(Imaizumi 1995):1110–8.
4. Swaiman KF, Finkel RS. Swaiman ' s Pediatric Neurology Principles and Practice SIXTH EDITION. 2018.
5. Martin L, Barbarot S, Leheup B, Rodriguez D, Lacombe D, Dollfus H. MUTATION IN B RIEF NF1 Microdeletions in Neurofibromatosis Type 1 : From Genotype to Phenotype. 2010;1516(April).
6. Peltonen S, Kallionpää RA, Rantanen M, Uusitalo E, Lähteenmäki PM, Pöyhönen M, et al. Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1 : A population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2019;00:1–7.
7. Beres SJ, Avery RA. Optic Pathway Glioma Secondary to Neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2017.04.006>
8. Sutton LN. Optic Radiation Involvement in Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:407–14.
9. Nicolin G, Parkin P, Mabbott D, Hargrave D, Bartels U, Tabori U, et al. Natural History and Outcome of Optic Pathway Gliomas in Children. 2009;(July):1231–7.
10. Rubin B, Wozniak DF, Gutmann DH. Sex is a major determinant of neuronal dysfunction in Neurofibromatosis Type 1. *Ann Neurol*. 2015;75(2):309–16.
11. Blank PMK De, Fisher MJ, Liu GT, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis. *J Neuro-Ophthalmology*. 2017;37(Supple):23–32.
12. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ. Health Supervision for Children With Neuro fi bromatosis Type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5).
13. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44:81–8.
14. Simon M V. Intraoperative Neurophysiology. A comprehensive Guide to Monitoring and Mapping. Second. Mirela V. Simon, MD Ms, editor. Springer; 2019. 645 p.

15. Recasén-linares A, Pérez-abalo MC, Guilarte-téllez J. Normativa para la realización e interpretación de potenciales evocados visuales en edades pediátricas. *Rev Neurol*. 2001;33(12):1112–6.
16. Clinical A, Society N. Guideline 9B: Guidelines on visual evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(2):138–56.
17. Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell, Steven A. Siegelbaum AJH. Principles of Neural Science. In: , Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell, Steven A. Siegelbaum, A. J. HudspethMack S, editor. Principles of Neural Science. Fifth Edit. London, New York: McGRAW- HILL; 2013. p. 564–5.
18. Slotnick SD, Klein SA, Carney T, Sutter E, Dastmalchi S. Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:1793–800.
19. Russo F Di, Sereno MI, Pitzalis S, Hillyard SA. Cortical Sources of the Early Components of the Visual Evoked Potential. 2001;111:95–111.
20. Holmes GL, Jones HR, Moshé SL. Clinical Neurophysiology of Infancy, Childhood, and Adolescence. *Clinical Neurophysiology of Infancy, Childhood, and Adolescence*. 2006.
21. Freitas D, Adriana D, Andrea B, Cappellano M, Saba N, Yuri P, et al. Visual function assessed by visually evoked potentials in optic pathway low-grade gliomas with and without neurofibromatosis type 1. *Doc Ophthalmol*. 2018;
22. Iannaccone A, McCluney RA, Pivnick EK. Visual evoked potentials in children with neurofibromatosis type 1. *Doc Ophthalmol*. 2002;63–81.
23. Marsault P, Ducassou S, Menut F, Bessou P, Havez-enjolras M, Chateil J. Diagnostic performance of an unenhanced MRI exam for tumor follow-up of the optic pathway gliomas in children. 2019;
24. García-garcía JA, Reding-bernal A, López-alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. 2013;2(8):217–24.
25. SHARMA R, JOSHI S, SINGH KD, KUMAR A. Visual Evoked Potentials : Normative Values and Gender Differences. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(7):10–3.
26. Kelly JP, Weiss AH. Comparison of Pattern Visual-Evoked Potentials to Perimetry in the Detection of Visual Loss In Children With Optic Pathway. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006;10:298–306.
27. Groswasser Z, Kriss A, Halliday AM, Mcdonald WI. Pattern- and flash-evoked potentials in the assessment and management of optic nerve gliomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(January):1125–34.

## 19. ANEXOS

### Anexo 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DATOS DE IDENTIFICACIÓN Y DEMOGRÁFICOS	
NOMBRE DEL PACIENTE:	
SEXO:	NO. AFILIACIÓN:
FECHA DE NACIMIENTO:	
FECHA DE REALIZACIÓN DE ESTUDIO:	SÍNTOMAS VISUALES:
<b>EVALUACIÓN VÍA VISUAL IZQUIERDA:</b>	
ESTÍMULO UTILIZADO:	GOGGLES
RESPUESTA BIOELÉCTRICA:	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
MORFOLOGÍA:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL <input type="checkbox"/>
AMPLITUD:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL (DISMINUIDA) <input type="checkbox"/>
LATENCIA N75:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL (PROLONGADA) <input type="checkbox"/>
LATENCIA P100:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL (PROLONGADA) <input type="checkbox"/>
LATENCIA N145:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL (PROLONGADA) <input type="checkbox"/>
DISFUNCIÓN:	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
GRADO DE DISFUNCIÓN:	LEVE <input type="checkbox"/> MODERADO <input type="checkbox"/> SEVERO <input type="checkbox"/>
PATRÓN DE LESIÓN:	AXONAL <input type="checkbox"/> DESMIELINIZANTE <input type="checkbox"/>
<b>EVALUACIÓN VÍA VISUAL DERECHA:</b>	
ESTÍMULO UTILIZADO:	GOGGLES
RESPUESTA BIOELÉCTRICA:	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
MORFOLOGÍA:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL <input type="checkbox"/>
AMPLITUD:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL (DISMINUIDA) <input type="checkbox"/>
LATENCIA N75:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL (PROLONGADA) <input type="checkbox"/>
LATENCIA P100:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL (PROLONGADA) <input type="checkbox"/>
LATENCIA N145:	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL (PROLONGADA) <input type="checkbox"/>
DISFUNCIÓN:	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
GRADO DE DISFUNCIÓN:	LEVE <input type="checkbox"/> MODERADO <input type="checkbox"/> SEVERO <input type="checkbox"/>
PATRÓN DE LESIÓN:	AXONAL <input type="checkbox"/> DESMIELINIZANTE <input type="checkbox"/> MIXTO <input type="checkbox"/>

Anexo 2

<b>VALORES DE REFERENCIA DE LOS PEV EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.</b>			
<b>Edad</b>	<b>N75</b>	<b>P100</b>	<b>N145</b>
0-1 semanas	133 (± 34)	137 (± 21)	206 (± 29)
1-4 semanas	115 (± 32)	135 (± 29)	200 (± 20)
5 semanas – 2 meses	97 (± 21)	134 (± 22)	196 (± 29)
9 semanas – 6 meses	86 (± 12)	121 (± 15)	174 (± 28)
7 – 11 meses	83 (± 11)	119 (± 11)	
1 – 2 años	80 (± 9)	115 (± 10)	
2– 4 años	76 (± 6)	105 (± 8)	148 (± 18)
> 4 años	76 (± 6)	105 (± 8)	149 (± 18)

*Halliday A. M Evoked potentials in clinical testing. 2ª edition. Churchill Livingstone 1993. Pag. 492-496 (27)*