

# **TITULO**

## **CARACTERIZACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE CLÍNICAMENTE DEFINIDA. EVALUACIÓN DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS MEDIANTE LA ONDA P-300.**

**Autora: Dra. María Felicia Casanova González <sup>1</sup>**

**Tutores: Dr.CM José R. Aquino Cías <sup>2</sup>**

**Dr.CM José Antonio Cabrera Gómez <sup>3</sup>**

**Asesor: Dr. Ramón Aneiros Ribas <sup>4</sup>**

**TESIS PARA ASPIRAR AL GRADO CIENTÍFICO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

**Cienfuegos 2003**

### **RESUMEN**

---

1 Especialista de II Grado en Neurofisiología. Jefa del Servicio de Neurofisiología Clínica. Profesora Instructora. Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos.

2 Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurofisiología. Profesor Consultante del ISCM de La Habana. Jefe del Departamento de Neurofisiología Clínica de la Clínica del Adolescente de la ciudad de La Habana.

3 Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.

4 Especialista de II Grado en Neurofisiología. Profesor Titular del ISCM de La Habana. Departamento de Neurofisiología Clínica de la Clínica del Adolescente de la ciudad de La Habana.

El trabajo abarca las investigaciones neurofisiológicas realizadas en la provincia de Cienfuegos referentes a la caracterización de la Esclerosis Múltiple. Se presentan los resultados del estudio de 86 pacientes con diagnóstico de la enfermedad (criterios de Poser y colaboradores) que permiten definir la contribución diagnóstica de los potenciales evocados multimodales (visuales, auditivos y somatosensoriales). Se demuestra que para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes resultan de mayor utilidad en cualquier momento de evolución de la enfermedad los PEV y los PESS, los primeros contribuyen además de manera significativa al seguimiento en la forma clínica exacerbación-remisión y los PESS para el seguimiento de la forma progresiva primaria. Se demuestra la presencia de alteraciones de la esfera cognitiva en estos pacientes a través del estudio de la onda P-300 e indirectamente con los registros electroencefalográficos, para ello se realizaron estudios comparativos con 78 sujetos controles sanos. Se ofrecen informaciones sobre la relación entre los trastornos de la cognición y las alteraciones en el LCR, resultados de estudios imagenológicos de cráneo, del tiempo de evolución de la enfermedad y de las evaluaciones clínicas de los enfermos. Se recomienda utilizar los PEM para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EM evaluando el contexto clínico de cada paciente, así como sistematizar el estudio de los trastornos de la atención y de la memoria, mediante el uso de la onda P-300.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Objetivo General.....	11
1.2. Objetivos Específicos.....	11
<b>CAPÍTULO 2. RESEÑA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>Error: Reference source not found</b>
2.1. Generalidades.....	12
2.2. Aspectos inmunológicos de la esclerosis múltiple.....	Error: Reference source not found
2.3. Epidemiología genética de la EM.....	Error: Reference source not found
2.4. Papel de los estudios electrofisiológicos en la EM.....	Error: Reference source not found
2.5. Historia de la EM en Cuba.....	Error: Reference source not found
2.6. Características del deterioro cognitivo.....	Error: Reference source not found
2.7. La P-300 en la Neuropsicología.....	Error: Reference source not found
2.8. Modelo neural de la P-300.....	Error: Reference source not found
2.9. Teoría psicológica.....	Error: Reference source not found
2.10. Aplicaciones de la P-300.....	Error: Reference source not found
<b>CAPÍTULO 3. MÉTODOS.....</b>	<b>Error: Reference source not found</b>
3.1. Criterios de los pacientes.....	43
3.1.1. Criterios diagnósticos.....	43
3.1.2. Criterios de inclusión de los enfermos a nuestro estudio.....	Error: Reference

source not found

3.1.3. Criterios de exclusión.....Error: Reference source not found

3.1.4. Interrupción o salida del estudio:.....Error: Reference source not found

3.2. Consideraciones éticas.....Error: Reference source not found

3.3. Procesamiento de los datos y estadística.....Error: Reference source not found

**CAPÍTULO 4. RESULTADOS.....Error: Reference source not found**

4.1. Características generales de los sujetos estudiados...Error: Reference source not found

4.2. Caracterización neurofisiológica de los pacientes con EM.....Error: Reference source not found

4.2.1. Presentación de los resultados de los PEM (PEV, PESS y PEATC).....Error: Reference source not found

4.2.2. Resultados del EEG.....Error: Reference source not found

4.2.3. Resultados de la onda P-300.....Error: Reference source not found

**CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN.....97**

5.1. Alteraciones de los PEM.....97

5.1.1. Alteraciones del PEV.....Error: Reference source not found

5.1.2. Alteraciones del PESS.....Error: Reference source not found

5.1.3. Alteraciones del PEATC.....Error: Reference source not found

5.2. Alteraciones del EEG.....Error: Reference source not found

5.3. Análisis de la Onda P-300.....Error: Reference source not found

5.4. Factibilidad y análisis económico.....	Error: Reference source not found
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>Error: Reference source not found</b>
<b>CAPÍTULO 7. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>121</b>
<b>CAPÍTULO 8. NOVEDAD CIENTÍFICA DEL TRABAJO.....</b>	<b>122</b>
<b>CAPÍTULO 9. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA. Error: Reference source not found</b>	
<b>ANEXOS.....</b>	<b>143</b>
Definición de términos operacionales:.....	Error: Reference source not found

## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del Sistema Nervioso que se caracteriza por un estadio inicial inflamatorio y por el desencadenamiento de mecanismos inmunológicos primarios y secundarios que provocan lesiones reversibles o irreversibles de la mielina y de los axones del Sistema Nervioso Central (SNC). A medida que el proceso inflamatorio va cediendo se manifiestan secuelas degenerativas (atrofias) en diversas partes del SNC. Este último estado es el que produce la incapacidad permanente de los enfermos. (*Lassmann H, 1998; Smith y McDonald, 1999; Trapp y col., 1999; McDonald, 2001*).

La enfermedad puede quedarse en su evolución natural en diversas etapas, por ello puede ser que se encuentre como hallazgo de autopsia, puede provocar solamente cambios en la mielina, o puede evolucionar rápidamente hacia el estado de atrofia del encéfalo y de la médula espinal. (*Trapp y col., 1998; Luchinetti y Rodríguez, 1997*).

Una alta prevalencia e incidencia de esta enfermedad ha sido reportada en los países desarrollados principalmente en Europa y en América del Norte, donde los enfermos alcanzan cifras de prevalencias de hasta 100-150 pacientes de EM por 100 000 habitantes (*Rivera, Cabrera-Gómez, 2000*).

La situación en América Latina, es diferente aparentemente, pero va cambiando en la medida que se desarrollan las tecnologías aplicadas a los enfermos, así en un

estudio que el Dr. Cabrera Gómez publicó recientemente en la *Revista Médico Interamericano*, se señala que las prevalencias aumentan en la medida del mejor conocimiento y reconocimiento de la enfermedad y de las tecnologías aplicadas; por ejemplo, en México se ha incrementado la prevalencia 19 veces más en los últimos 20 años y en todos los países de la América Latina, principalmente en Argentina y en Brasil, ha ocurrido lo mismo. Los datos de prevalencia e incidencia de la EM en el Caribe geográfico, provienen principalmente de Cuba, Puerto Rico y Martinica y muestran una prevalencia entre 10-20 por 100 000 habitantes (*Rivera, Cabrera-Gómez, 2000; Cabrera-Gómez, 2002*).

En un estudio realizado en Cuba, en la provincia de *Cienfuegos* (*Cabrera Gómez, 1985*) durante los años 1980-1985, se encontró que la incidencia anual de la EM en esta zona alcanzaba cifras de cinco casos por 100 000 habitantes. En aquel entonces podía especularse, por lo tanto, que en el país pudieran encontrarse entre 550 a 2 750 casos de esta enfermedad, que hasta hacía pocos años *era considerada como una entidad rara en nuestro país*, a pesar de constituir *la causa más común de incapacidad neurológica no traumática que afecta a individuos jóvenes*. (*Cabrera-Gómez, 1975, 1985, 1998, 2000*).

Resulta evidente que el concepto clásico de esta enfermedad ha cambiado, así también la conducta a seguir con los enfermos. La especialización y el grado de complejidad de los síntomas y signos que presentan estos pacientes obligan a trazar estrategias generales e individuales en la que se necesita la intervención de grupos multidisciplinarios, y esto es lo que está prevaleciendo en los países desarrollados.

Por otra parte, en la última década el Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP) conjuntamente con el Centro de Neurociencias ha realizado grandes esfuerzos en el desarrollo de toda una red nacional de departamentos de Neurofisiología Clínica, extendida a todas las provincias, que garantizan un diagnóstico electrofisiológico altamente calificado de la enfermedad neurológica, entre ellas la EM. Esto ha sido posible debido a la introducción de tecnología de avanzada para el estudio y diagnóstico mediante Potenciales Evocados Multimodales (PEM), entre otras técnicas, los cuales ofrecen un estimado confiable y sensible del estado de la función de las vías sensoriales, demostrándose mayor aplicación clínica en el estudio de los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC), los Potenciales Evocados Visuales (PEV) a patrón, así como los Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS). Esta batería de pruebas, en su conjunto, ha demostrado constituir un valioso medio auxiliar en la detección de lesiones orgánicas de los receptores o vías sensoriales (*Hillyard, 1987; Celesia, 1985; Coutin, 1989; Comi, 1989; Picton, 1974; Nuwer, 2001*).

Particularmente en el estudio de la EM, algunos autores plantean que estos exámenes permiten la exploración de una gran área del Sistema Nervioso, que en su conjunto son capaces de detectar entre el 90 y 100 % de alteraciones de las vías sensoriales, ya sean clínicas o subclínicas (*Khoshbin, 1981; Nuwer, 2001*), especialmente encaminada a la demostración de una “segunda lesión” que favorezca el diagnóstico de la enfermedad.

Conjuntamente con esto, los adelantos en los estudios imagenológicos,



especialmente en las imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han desplazado a los Potenciales Evocados Multimodales (PEM), sobre todo en las evaluaciones para medir la eficacia de medicamentos en los ensayos clínicos en EM (*Miller y col., 1998; Foong y col., 1999; Fisher, 2001; McDonald, 2001*). Sin embargo, debido al alto costo y escasa disponibilidad de estas pruebas en la práctica neurológica diaria, los estudios mediante PEM mantienen un gran valor en la caracterización de estos pacientes, especialmente en las lesiones de los nervios ópticos y de la médula espinal donde la RMN aún mantiene sus limitaciones diagnósticas (*Cabrera Gómez, 1998; Stone, 2001*).

Una nueva problemática recientemente abordada en la EM, es la disfunción cognoscitiva, la cual se describe como un problema común en esta enfermedad (*Mohr, 1997*). Conociendo además que de los Potenciales Relacionados a Eventos (PREs) la onda P-300 se relaciona con los aspectos fundamentales de función mental resultando útil para la valoración de la capacidad cognoscitiva en los sujetos normales así como en los pacientes neurológicos y psiquiátricos, es razonable sugerir que con una adecuada estandarización de los procedimientos de esta prueba, se facilitará el diagnóstico temprano de los desórdenes cognitivos y su utilidad como un índice de eficacia cognoscitiva individual aumentará.

Todas las consideraciones anteriores fundamentan la realización de este estudio en pacientes cubanos, ya que apoya aspectos tales como: Los PEM pueden ser útiles para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EM como herramienta y elementos indicadores biológicos que pueden identificar tempranamente y durante el

desarrollo de la enfermedad los trastornos o alteraciones del Sistema Nervioso. La onda P-300 puede ser utilizada en el diagnóstico de las alteraciones de la atención y memoria de los pacientes que padecen EM.

Estos planteamientos resultan de gran importancia en nuestro país ya que no se han realizado estudios de este tipo.

## **OBJETIVOS**

### **1.1. Objetivo General**

Evaluar las alteraciones del Sistema Nervioso en pacientes cubanos con EM clínica definida mediante estudios electrofisiológicos.

### **1.2. Objetivos Específicos**

1. Estimar el grado de asociación de las alteraciones de las respuestas eléctricas evocadas de las vías sensoriales visual, auditiva y somatosensorial, en pacientes con EM según forma clínica evolutiva de la enfermedad y en diferentes períodos de evolución de la misma.
2. Estudiar las alteraciones de la corteza cerebral en pacientes con EM mediante el registro electroencefalográfico, estimando el grado de asociación con las alteraciones de las respuestas eléctricas evocadas de las vías sensoriales visual, auditiva y somatosensorial.
3. Explorar si existen correlaciones entre los parámetros de la onda P-300 en los enfermos, teniendo en cuenta las escalas clínicas evaluativas (EDSS y Disease Steps), tiempo de evolución y resultados de los siguientes exámenes complementarios: pruebas neuropsicológicas, registro de los PEM y del electroencefalograma (EEG), estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) e imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

## CAPÍTULO 2. RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Generalidades

La primera descripción de alteración del sistema nervioso central (SNC) que se reconoce hoy día como EM fue publicada por Carswell en 1838. Sin embargo, las principales características clínicas y patológicas de la enfermedad no fueron reconocidas hasta mediados de los años 1860 en que Charcot agregando nuevas observaciones, reportó las interpretaciones fisiopatológicas fundamentales de la misma (*Charcot, 1868*).

Babinski fue mas allá de la descripción de importantes detalles histológicos ilustrando que los macrófagos se encontraban en el axón junto a la pérdida de la mielina (*Babinski, 1885*). En aquellos momentos el término de desmielinización segmentaria no podía ser utilizado como desmielinización central, pues Ranvier sostenía que los nodos no existían en las fibras nerviosas centrales (*Ranvier, 1878*). Hoy en día aún resultan interesantes los dibujos de Babinski de las fibras nerviosas centrales normales, mostrando agujeros pequeños en la mielina, que ciertamente debían ser los nodos, aunque él no los denominara como tal.

Ya en el siglo XX, los esfuerzos realizados para un mejor entendimiento de la EM han sido de una creciente complejidad. Disciplinas tan variadas como la Física, la Biología Molecular, y la Genética han proporcionado técnicas y acercamientos muy importantes para dilucidar diferentes aspectos de la enfermedad.

## 2.2. Aspectos inmunológicos de la esclerosis múltiple.

Como se conoce, todas las células del sistema inmunitario proceden de células primordiales pluripotenciales a través de dos líneas principales de diferenciación: la línea linfoide (que da lugar a la producción de linfocitos) y la línea mieloide (de la que derivan macrófagos, monocitos, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos). Los linfocitos derivan de un precursor común en la médula ósea e intervienen en los mecanismos de inmunidad humoral y celular (linfocitos B y T respectivamente).

Los linfocitos T se dividen en subpoblaciones según su papel en la respuesta inmunitaria: Th (T helper o cooperadores), Ts (T supresores), Tc (T citotóxicos) y Td (T de hipersensibilidad retardada) (*Traugott, 2001*).

Los linfocitos T también pueden clasificarse en función de los fenotipos de su superficie celular por medio de anticuerpos monoclonales: linfocitos T CD4 (T helper) y linfocitos TCD8 (T citotóxicos y T supresores). Las respuestas inmunitarias que median estas subpoblaciones celulares tienen lugar después de la presentación del antígeno y la activación de los linfocitos T (*Cope, 1998*).

Los linfocitos T activados tienen funciones distintas: linfocitos T citotóxicos, que lisan las células sobre cuya membrana se presenta el antígeno, linfocitos T que liberan linfocinas que activan a los macrófagos y dos tipos de linfocitos T reguladores (cooperadores y supresores), que controlan el funcionamiento de las subpoblaciones de linfocitos T y de linfocitos B (productores de anticuerpos).

A pesar de que no se conoce con detalle la patogénesis de la EM, se acepta que la

causa inmediata de las lesiones observadas en esta enfermedad es una reacción inflamatoria de carácter auto-inmune mediada por linfocitos T helper que infiltran el tejido del sistema nervioso central (*Traugott, 2001; Schmidt, 1999; Storch, 1998*).

Los datos más importantes (*Traugott, 2001; Lublin, 2001*) que han permitido evidenciar con claridad el papel central de la inmunidad en la EM son:

- En las lesiones de la EM, tanto agudas como crónicas, se encuentra un patrón característico de subpoblaciones de linfocitos T, interleucinas, interferones y factor de necrosis tumoral (TNF).
- La síntesis de inmunoglobulina G (IgG) en el interior del sistema nervioso central se encuentra aumentada.
- Se ha observado una disminución del número y de la funcionalidad de los linfocitos T supresores, así como una posible correlación de esta disminución con el grado de actividad de la enfermedad.
- El 65% de los pacientes con EM tienen aumentadas las células inflamatorias en el LCR, fundamentalmente durante los períodos de actividad de la enfermedad. Este aumento se debe sobre todo a linfocitos T, células plasmáticas, macrófagos y ocasionalmente leucocitos polimorfonucleares.
- Se produce una mejoría tras administrar tratamiento inmunosupresor a pacientes con EM, mientras que si se administra interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), se produce un empeoramiento clínico de la enfermedad.

- Inferencias derivadas de la encefalitis alérgica experimental (EAE), modelo experimental desarrollado en animales de laboratorio a los que se inyecta fracciones homogeneizadas de médula espinal o proteínas mielínicas purificadas. En estos animales se observa una desmielinización focal y un infiltrado de linfocitos T similar al observado en la EM.
- Se ha asociado a alelos específicos (DRw15 y DQw6) de la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) con un mayor riesgo de desarrollar EM. La implicación inmunopatogénica de esta asociación genética es que determinadas estructuras derivadas del MHC tienen una mayor capacidad para presentar a los linfocitos Th los antígenos que desencadenan la EM.

Todos estos datos permiten interpretar a la EM como el resultado de una reacción inflamatoria autoinmune órgano específica, iniciada y mantenida mediante una alteración de la regulación inmunológica en un individuo genéticamente susceptible.

### **2.3. Epidemiología genética de la EM.**

Aunque la causa de la EM se desconoce todavía. Los resultados de los estudios epidemiológicos apoyan su etiología multifactorial, con una influencia de factores ambientales, posiblemente infecciones, que actuarían sobre una susceptibilidad genética producida probablemente por varios genes independientes (*Willer y Ebers, 2000*). Incluso es posible que diferentes susceptibilidades genéticas precisen de diversos factores desencadenantes ambientales para desarrollar la enfermedad.

La evidencia de la susceptibilidad genética se ha basado inicialmente en los estudios

de epidemiología genética y posteriormente en los de genética molecular.

### **Distribución geográfica de la EM.**

Desde hace décadas se ha resaltado que la frecuencia de la EM generalmente disminuye al aproximarse al ecuador, con una distribución de su frecuencia en bandas que siguen los paralelos.

Así la EM es más frecuente en Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda con prevalencias mayores de 50/ 100 000; resultando rara en África, Sudamérica o el Lejano Oriente con prevalencias menores de 5/100 000 (*Pryse-Phillips y Costello, 2001*).

A su vez, dentro de cada una de las zonas mencionadas también se tiende a mantener ese gradiente en relación con el ecuador. Que se evidencia en estudios más recientes realizados en Norteamérica, Europa, Australia, Nueva Zelanda o Japón, aunque sí con diferencias más atenuadas (*Compston, 1998; Hernán y col., 1999*).

### **Susceptibilidad racial.**

La EM es mucho más frecuente en poblaciones de caucasianos que en las de negros y orientales (*Pryse-Phillips y Costello, 2000*). Dentro de la raza caucasiana existen grupos étnicos mucho más vulnerables, como los escandinavos. A causa de esto se ha elaborado la teoría de que la distribución geográfica de la EM sería una consecuencia de las expediciones de los vikingos en la Edad Media, que habrían



distribuidos los genes entre las poblaciones nativas. En el siglo XX las emigraciones desde el norte de Europa distribuirían de nuevo esos genes (*Poser CM, 1995*).

Dentro de las poblaciones de raza negra la EM es muy rara en Africa, pero aumenta en frecuencia entre los negros afroamericanos, aunque estos tienen la mitad de prevalencia que los americanos de raza blanca (*Pryse-Phillips y Costello, 2000*). La explicación a esta diferencia puede ser tanto por la mezcla genética de los afroamericanos, como por la influencia de los diferentes factores ambientales a los que se someten al trasladarse a América.

### **Género y EM**

En los estudios epidemiológicos hay unanimidad en que la EM es mucho más frecuente en las mujeres, independientemente de la población estudiada. De forma global, la proporción mujer/varón es aproximadamente 2/1, aunque difiere según la edad de comienzo; en los casos de inicio en la juventud la proporción en mujeres es aún mayor, cercana al 3/1, pero en los de comienzo tardío, por encima de los 40 años, la proporción de varón es mayor incluso que la de mujeres (*Compston A, 1998*).

### **Estudios de Agregación Familiar.**

#### Estudios en familia

Un 15-20 % de los enfermos con EM tienen un familiar afectado por la enfermedad (*Ebers GC y col., 2000*). El mayor riesgo de padecer la enfermedad es para los

hermanos del afectado, y disminuye con el alejamiento del parentesco. Para una población con un riesgo de padecer EM del 0,2 %, el riesgo se incrementa a un tres % para los familiares de primer grado y a un uno % para los de segundo (*Sadovnick AD y col., 1999*).

La distribución familiar no se justifica por un patrón de herencia autosómica ligada al cromosoma X, ni mitocondrial, sino que sugiere una herencia más compleja de tipo poligénica; es decir, mediada por varios genes independientes (*Hillert J y Masterman T, 2001*).

En el aumento de casos familiares se puede argumentar que también tenga influencia etiológica el factor ambiental, al vivir habitualmente los familiares en condiciones ambientales similares. Sin embargo, muchos estudios han apoyado la influencia genética como causa fundamental de la agregación familiar, especialmente los estudios en gemelos.

#### Estudios en gemelos

Este constituye un método epidemiológico clásico para distinguir entre los factores etiológicos genético y ambiental. Una concordancia del 100 % en gemelos monocigóticos sugiere una etiología puramente genética, concordancias menores sugieren penetrancia incompleta o interacción de factores genéticos y ambientales.

Todos los estudios en EM han encontrado una mayor concordancia en gemelos monocigóticos (25-30 %) que en dicigóticos (3 %). Incluso en monocigóticos sin manifestación clínica se han encontrado alteraciones en RMN, PEM o LCR,

indicativos de afectación subclínica, lo que elevaría aún más las cifras de concordancia (*Hillert J y Masterman T, 2001*).

Con los datos disponibles de los estudios epidemiológicos en gemelos se puede concluir que el factor genético tiene una clara contribución en la etiología de la EM, pero que por sí solo no parece suficiente, pues la concordancia está lejos del 100 % en los gemelos monocigóticos.

#### Estudios de genética molecular

La aplicación de nuevas y cada vez mas sofisticadas técnicas de genética molecular aportan valiosos datos al conocimiento de las bases genéticas de esta enfermedad.

Para estudiar una herencia de tipo poligénica, como la que los estudios de epidemiología genética han apuntado en la EM, se han utilizado dos tipos de estrategias con el objetivo de identificar los genes involucrados en su proceso etiopatogénico: a) Estudios de ligamiento mediante el análisis completo del genoma o b) Estudios de la asociación de genes candidatos con la EM (*Willer C y Ebers GC, 2000*).

#### Estudios de ligamiento mediante el análisis completo del genoma

En este tipo de estudio no se necesita la presunción patogénica de un gen. Mediante el análisis de cientos de marcadores polimórficos, con el estudio del genoma completo de familias afectadas por EM, no se ha demostrado que exista un gen único determinante de la susceptibilidad (*Hillert J y Masterman T, 2001*).

Sí se han encontrado varias regiones cromosómicas que parecen contribuir a esa susceptibilidad, principalmente las regiones ligadas al sistema HLA.

#### Estudios de asociación de genes candidatos

En ellos se analiza la frecuencia con la que un determinado alelo aparece en los enfermos y se compara con la frecuencia de dicho alelo en una población control sana.

El estudio se realiza con los denominados genes candidatos, que son aquellos que por su función pueden desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad. Por lo tanto, la selección de los genes candidatos, se ha dirigido fundamentalmente a estudiar genes codificadores de moléculas relacionadas con el sistema inmunológico, como las inmunoglobulinas, los receptores de las células T o las citocinas, o bien genes codificadores de los precursores de la mielina (*Hillert J y Masterman T, 2001*).

La región genética que ha demostrado mayor potencia de asociación con la susceptibilidad de padecer EM es un *locus* del cromosoma 6, asociado con la región HLA de clase II; los haplotipos más frecuentemente asociados son el DR 15 y el DQ 6, aunque la potencia de esta asociación es mayor en poblaciones caucásicas y disminuye en poblaciones de otras etnias (*Hillert J y Masterman T, 2001*).

Lo que no está claro es si este haplotipo HLA es el que confiere la susceptibilidad a la EM, o si lo que ocurre es que está en desequilibrio de ligamiento con otro gen, aún no identificado, que sea el marcador real de la susceptibilidad (*Hillert J y Masterman T, 2001*).

Este tipo de estudios de asociación también apoya la heterogeneidad genética de la EM, al variar los haplotipos HLA asociados en poblaciones de etnias diferentes, o incluso los asociados a sus diferentes formas de evolución (*Compston A, 1998*).

#### **2.4. Papel de los estudios electrofisiológicos en la EM.**

Desde el punto de vista fisiopatológico, los potenciales evocados proporcionaron la confirmación de los mecanismos de producción de los síntomas en los estudios experimentales con animales (*Persson y Sachs, 1981; Youl y col., 1991*), esto se hizo factible con la introducción de las técnicas de promediación (*Dawson, 1954*), estableciéndose rápidamente como un procedimiento de diagnóstico no invasivo, de inestimable valor para el estudio de pacientes con sospecha de tener EM.

En los años sesenta se produce además un vertiginoso desarrollo en los medios diagnósticos, entre ellos los de conducción nerviosa, sobre todo para el estudio de la patología neuropática periférica: las neuropatías desmielinizantes eran asociadas con un marcado enlentecimiento de la conducción, no así, las neuropatías degenerativas. Como consecuencia práctica de la demostración en el retardo de la conducción en las fibras desmielinizadas, se produjo entonces la introducción de los estudios mediante potenciales evocados, como una nueva técnica diagnóstica.

Por otra parte, la creación de servicios neurológicos en Cuba a partir de los años sesenta, y el desarrollo alcanzado en la Neurología y en la Neurofisiología Clínica en los últimos años han permitido incrementar la cantidad y calidad de la atención neurológica, lo cual influye en el mayor conocimiento de determinadas enfermedades

consideradas raras en nuestro territorio.

Por tanto, creemos necesario actualizar las principales investigaciones sobre la historia, epidemiología y neurofisiología que se han realizado sobre esclerosis múltiple en Cuba en los últimos años.

## **2.5. Historia de la EM en Cuba**

En Cuba, el primer caso publicado de esclerosis múltiple fue reportado en 1965 (*Estrada, 1965*). Era un hombre de 52 años con diagnóstico anátomo-patológico, forma clínica evolutiva primaria progresiva de evolución subaguda e inicio tardío, éste caso se discutió en una sesión de neuropatología en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana.

En la primera serie de casos publicados en Cuba (*Cabrera-Gómez y Manero, 1975*) se presentaron 23 pacientes con EM definida con los criterios de Schumacher (*Schumacher y col., 1965*), de ellos 6 con estudio necrópsico que eran procedentes del Instituto de Neurología y Neurocirugía y del Hospital Calixto García de La Habana.

El 80% de los casos tenían antecedentes de enfermedades virales previas al comienzo de la enfermedad; 56% eran mujeres; 87% tenían entre 15-49 años de edad; 81% eran blancos y el 85% habían nacido en Cuba, y solamente el 5% en Europa. El 93% de los casos provenía de zonas urbanas. Los trastornos del equilibrio, la debilidad muscular, las alteraciones visuales y las manifestaciones sensoriales fueron los síntomas iniciales de debut (*Cabrera-Gómez y Manero, 1975*).

Los síndromes clínicos más frecuentes encontrados fueron: neurona motora superior y de nervios craneales (78%), cerebelar (57%), sensorial de la médula espinal (47%).

En cuanto a la epidemiología descriptiva, en un estudio realizado en la provincia de Cienfuegos entre 1980 y 1985, la prevalencia de esclerosis múltiple estimada fue de 10 / 100 000 (*Cabrera Gómez, 1985*). Posteriormente en estudio realizado, en la ciudad de Cienfuegos se encontró una prevalencia de 4,36 / 100 000 habitantes. (*Cabrera-Gómez y col. 1990*).

### **Valoración general de la prevalencia de EM en Cuba.**

Recientemente y de acuerdo a los datos de los pacientes con esclerosis múltiple clínica definida *exclusivamente* del registro nacional de pacientes, cuya fuente se obtuvo de los registros de notificación de casos del Centro de Referencia Nacional de Esclerosis Múltiple en Cienfuegos, de los Servicios de Neurología de todas las provincias y de la Asociación de Pacientes de Cuba, se encontraron 493 pacientes, por lo que el estimado de prevalencia nacional de esclerosis múltiple clínica definida (*Poser y col., 1983*) sería de 4,43 por 100 000 (95% IC 4,03- 4,82) (*Cabrera-Gómez y col., 2000*) (tabla 1).

Tabla 1. Estimado de prevalencia de EM por provincias en Cuba.

Provincia	Estimado de prevalencia
Cienfuegos	9,94/ 100 000 (95% IC, 6,82- 13,06)
Santiago de Cuba	7,78/ 100 000 (95% IC, 6,08- 9,49)

Holguín	7,32/ 100 000 (95% IC 5,66- 8,97)
Ciudad de La Habana	6,57/ 100 000 (95% IC 6,57- 5,50)
Matanzas	5,04/ 100 000 (95% IC 3,32- 6,76)
Guantánamo	4,89/ 100 000 (95% IC 2,98- 6,81)
Villaclara	4,08/ 100 000 (95% IC 2,71- 5,45)
Granma	2,54/ 100 000 (95 % IC 1,45- 3,62)
Las Tunas	2,48/ 100 000 (95% IC 1,13- 3,82)
Sancti Spíritus	2,18/ 100 000 (95 % IC 0,83- 3,53)
Habana	1,72/ 100 000 (95% IC 0,75- 2,70)
Camagüey	1,66/ 100 000 (95 % IC 0,76- 2,57)
Ciego de Avila	0,99/ 100 000 (95 % IC 0,02- 1,96)
Pinar del Río	0,82/ 100 000 (95 % IC 4,03- 4,820)

### Caracterización clínica

Para estudiar las características clínicas de la esclerosis múltiple en Cuba, se escogieron tres regiones del país: la oriental que incluyó un estudio en la provincia de Santiago de Cuba, la central que incluyó un trabajo realizado en las provincias de Cienfuegos, Sancti Spíritus y Villaclara y un estudio que se hizo en Ciudad de La Habana de pacientes provenientes del Instituto de Neurología. Estas regiones son representativas del país por lo que el objetivo era precisar las características clínicas de los casos de esclerosis múltiple en Cuba.

El estudio de las regiones centrales se hizo con 58 pacientes con esclerosis múltiple

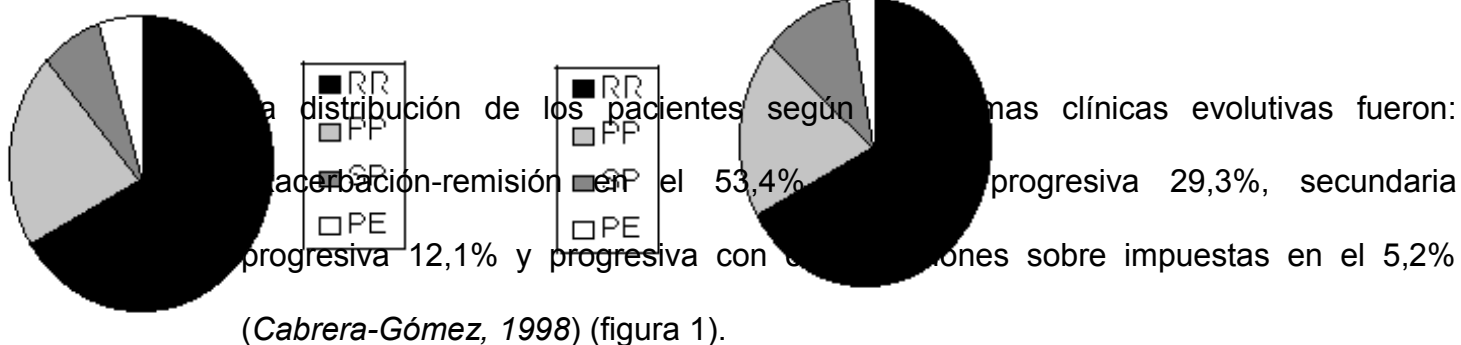


clínica definida, un trabajo realizado por el Centro de esclerosis múltiple del Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, donde se encontró que el 82,8% eran blancos, 75,9% mujeres, el 72,3% tenían edades entre 15 a 45 años, historia familiar de enfermedades psiquiátricas en el 46,6% y de esclerosis múltiple en el 15,5%. Los factores desencadenantes más comunes fueron: enfermedades virales (13,8%), trauma (8,6%), y puerperio (8,6%) (*Cabrera- Gómez y col., 1998*).

La enfermedad comenzó antes de los 40 años en el 86,1% de los casos. Las puntuaciones en la escala Clinical Steps fueron < 3 (65,4%); en la escala Scripps < 80 (60,2%) y en la EDSS de Kurtzke < 5 (61,9%). Los potenciales motores (81,9%), los potenciales somatosensoriales (72,3%) y las imágenes de resonancia magnética (76,4%) fueron los exámenes más anormales.

La forma evolutiva exacerbación-remisión, que fue la más frecuente, afectó significativamente a los menores de 40 años, el EDSS era de < 5 en el 64,4%, los puntos en la escala Scripps > 80 (61,2%) y en la escala Clinical Steps < 3 ( 95,6%), con afectación del sistema piramidal (58,5%) y cerebelar (29,2%) y anomalías en las imágenes de resonancia magnética en el 80% de los casos.

La forma primaria progresiva fue la segunda en frecuencia con 29,3%; el 29,4% tenían menos de 40 años, mayor afectación en los sistemas funcionales y en los grados de calidad de vida e incapacidad, con mayores alteraciones en los potenciales evocados somatosensoriales (92,5%), en las pruebas urodinámicas (58,5%) con menor positividad en las imágenes de resonancia magnética (54,5%) al compararla con la forma exacerbación- remisión.



ZONA CENTRAL

ZONA ORIENTAL

RR- Brotes-remisión

PP- Primaria progresiva

SP- Secundaria progresiva

PE- Progresiva con exacerbaciones

Figura 1. Frecuencias de las formas clínica evolutivas en pacientes con Esclerosis Múltiple en Cuba.

Los pacientes con la forma crónica primaria progresiva tenían más lesiones confinadas a la médula espinal y con mayor deterioro en las escalas clínicas, de discapacidad y de calidad de vida que los restantes (*Cabrera-Núñez y Cabrera-Gómez, 2000*).

En la frecuencia de los resultados de los exámenes complementarios se encontró como dato de interés la frecuencia de 58,8% de positividad de bandas oligoclonales en el LCR.

En la provincia de Santiago de Cuba se realizó un estudio similar, en 50 pacientes con esclerosis múltiple clínica-laboratorio definida, de ellos el 68% fueron mujeres y el 86% estaban entre los 15 a 50 años (*Díaz de la Fe y col., Aguilera, Nuñez, 1999<sup>a</sup>, 1999<sup>b</sup>, 1999<sup>c</sup>*). Las formas clínicas evolutivas más frecuentes fueron (figura 1): exacerbación-remisión 64%, la primaria progresiva 16%, la secundaria progresiva 16% y la progresiva con exacerbaciones 4% (16%) (*Díaz de la Fe y col., Aguilera, Nuñez, 1999<sup>b</sup>*). En el análisis de los pacientes en este estudio, se demostró mayor deterioro en los pacientes con la forma clínica primaria crónica progresiva en las escalas clínicas, de discapacidad y de calidad de vida en concordancia con el estudio de Cienfuegos.

En conclusión, la esclerosis múltiple que se observa en Cuba tiene las mismas características clínicas que la del resto del mundo, excepto en que la forma primaria progresiva en las zonas centrales (Cienfuegos, Villa Clara y Sancti Spíritus) alcanza casi un 30% en los caucasianos, es decir, es la segunda en frecuencia, semejante a lo encontrado en los cubano - americanos en Miami (*Sheremata y col., 1990*).

## **2.6. Características del deterioro cognitivo.**

Otro aspecto, también considerado desde los inicios del reconocimiento de la enfermedad, fue el deterioro cognoscitivo. Ya desde el siglo XIX, Charcot describió en los pacientes con EM un deterioro de las funciones intelectuales, haciendo especial mención a la memoria (*Charcot, 1873*). Posteriormente, resultaron numerosos los autores que hicieron referencia a este aspecto de la clínica de la enfermedad; pero en realidad, estos síntomas neuropsicológicos, no fueron lo suficientemente estudiados ni tenidos en cuenta, hasta fechas muy recientes. De hecho, una de las principales herramientas para el control de estos pacientes sigue siendo la Escala Ampliada de disfunción de Kurtzke; ésta valora 8 sistemas funcionales, que resultan de la exploración física del enfermo. De ellos, solo uno, hace referencia a las funciones mentales, y esta es valorada de forma muy grosera (*Kurtzke, 1983*). No es hasta los últimos años del siglo XX cuando se ha empezado a estudiar la forma de tipificar el deterioro cognitivo en esta enfermedad.

Son varios los investigadores que están haciendo un esfuerzo por establecer las baterías neuropsicológicas más sensibles para detectar esta alteración en los distintos momentos evolutivos de la enfermedad. A su vez, también se empiezan a

incluir medidas de deterioro intelectual en los grandes ensayos clínicos emergentes en estos momentos, pues si bien es un hecho poco frecuente el que una EM debute como un deterioro cognitivo, éste es un aspecto muy prevalente en la enfermedad, con cifras de prevalencia de alrededor del 50 % (Rao, 1993).

Clásicamente se ha asociado el deterioro cognitivo de la EM con una larga evolución de la enfermedad, hoy se sabe que las alteraciones de la memoria de trabajo y del tiempo de reacción ya están presente en fases precoces de la misma, incluso en sus formas monosintomáticas (Pelosi, 1997). Otros estudios en pacientes de corta evolución y con bajo nivel de discapacidad física, observaron que éstos tenían alteraciones en la memoria verbal y en el razonamiento abstracto, y que por lo tanto resultaba imposible predecir el estado mental en base al curso, duración o grado de discapacidad de la enfermedad, definiéndose como un *deterioro cognitivo de tipo subcortical* (Amato, 1995).

Estudios realizados sobre este tema sugieren que la localización de las lesiones en la sustancia blanca del encéfalo, están asociadas con modelos específicos de déficits neuropsicológicos: problemas en el razonamiento conceptual y abstracto, en la velocidad de procesamiento de la información, en la fluencia verbal y en el mantenimiento de la atención, por lo que se considera que este patrón es característico de las demencias subcorticales (Mohr, 1997). Este hecho hace que algunos tests ampliamente utilizados en otras patologías como el Minimental State Examination, no resulten sensibles en la EM.

Ya hemos visto que el trastorno de la memoria constituye uno de los déficits más

constantes, 40-60 % de los pacientes con EM (Rao, 1993). En general, los pacientes con formas progresivas de la enfermedad muestran peores evaluaciones en los puntajes de los tests de memoria, que aquellos con la forma de exacerbación-remisión (Mahler, 1992); sin embargo, otros estudios transversales han demostrado repetidamente, que el trastorno de memoria no sigue una clara distribución en función del patrón evolutivo de la EM (Fischer, 2001; Honing et al 1992). Tampoco se ha visto una clara relación entre el grado de afectación de la memoria, con la discapacidad física, la duración de la enfermedad, ni con los niveles de depresión. (Ron, 1991; Fischer, 1994).

Muchos autores opinan que el trastorno de la memoria en la EM deriva de una dificultad en “recuperar” la información, más que de un déficit en su almacenamiento. Por el contrario, otros investigadores plantean que la afectación de la memoria verbal es consecuencia de una inadecuada adquisición o aprendizaje inicial. (DeLuca, 1994).

Examinando otros aspectos de la memoria, Beatty y Monson observaron que sus pacientes tenían mayor dificultad para recordar el orden temporal, que para el reconocimiento de los contenidos, y es que en la EM se aprecia un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información. (Beatty y Monson, 1991). Esto incluye aspectos puramente cognitivos, pues se ha demostrado que no depende de la discapacidad física para su realización.

Se ha sugerido que la velocidad de procesamiento de la información nerviosa en el cerebro, en particular la relacionada con los procesos de memoria, estaría

condicionada por la duración de la enfermedad y la extensión de las áreas cerebrales desmielinizadas. Sandroni y col. observaron que la fatiga en pacientes con EM se asociaba con un enlentecimiento en los tiempos de reacción y que por el contrario, los tratamientos que se utilizaban para la fatiga, como la Amantadina y el Pemoline, no mejoraban el rendimiento cognitivo en estos pacientes, al compararlos con los grupos placebos; concluían entonces, que *el deterioro cognitivo en la EM era independiente de la fatiga (Sandroni y col., 1992).*

Otros estudios demuestran además que los pacientes con EM pueden tener también afectaciones de la atención visual y auditiva que se manifiestan en gran dificultad para la realización de tests complejos (Ron, 1991). Incluso algunos autores postulan que las dificultades de memoria podrían ser secundarias a una disfunción de la atención. La relación entre el grado de atrofia del cuerpo caloso y los resultados en tareas que requieren una atención sostenida, así como en la rapidez de resolución de problemas, suscita la posibilidad de que estas funciones dependan de la integridad de las conexiones interhemisféricas, que pueden estar interrumpidas por la desmielinización del cuerpo caloso. Por otra parte, el correcto funcionamiento de las funciones ejecutivas conlleva la conjunción de otros aspectos como son el razonamiento abstracto y conceptual. Se propone la hipótesis de que éstos se alterarían cuando las conexiones entre los lóbulos frontales y las estructuras subcorticales se interrumpen.

Existen referencias también de que los pacientes con EM, en particular aquellos con formas progresivas de la enfermedad, tienen una calificación peor que los controles

en los tests de formación de conceptos abstractos (*Mahler, 1992*). Esto constituye un reflejo de las dificultades en la resolución de problemas que presentan los pacientes con esta enfermedad (*Beatty, 1996*).

Así como ya se ha evidenciado, las manifestaciones clínicas cognitivas de la EM varían dependiendo de la localización y extensión de las lesiones en la sustancia blanca. De hecho, en las imágenes de RMN son características las lesiones periventriculares que producen una dilatación progresiva de los ventrículos laterales y tercer ventrículo. Como las zonas subcorticales tienen muchas vías de conexión con los lóbulos frontales, se justifica que la mayoría de las funciones cognitivas alteradas se ubiquen en esta parte del encéfalo: atención, razonamiento abstracto, memoria de trabajo, etc.. Diversos estudios han reportado una alta correlación entre el grado de trastornos cognitivos con el número total de lesiones observadas en la RMN. (*Foong y col., 1997; Blinkenberg y col., 2000, Fischer, 2001*).

Por último se reporta que ningún factor demográfico ni de curso clínico de la enfermedad parece ser un factor independiente, determinante del deterioro cognitivo en la EM (*Foong y col., 1998; Cutajar y col., 2000; Pan y col., 2001*).

## **2.7. La P-300 en la Neuropsicología.**

La P-300 es un componente de los PREs que es típicamente provocado por la llegada de un estímulo que resulta relevante e inesperado al sujeto, o sea, que provoca sorpresa y en general, una ruptura del ambiente homogéneo; dicho estímulo es portador de alguna información relevante para la solución o ejecución de una



tarea.

En la literatura se conocen como PREs una serie de componentes de la actividad eléctrica cerebral que emergen cuando un estímulo es discriminado, reconocido y se ha actuado en función de él, interpretándose estos componentes como resultados de los diferentes estados de procesamiento de la información por el cerebro (*Hillyard, 1987*).

A pesar de lo mucho que se ha progresado desde que el potencial P-300 fuera descrito (*Sutton y col., 1965*), la interrogante inicial acerca de qué eventos cognitivos están reflejados en el mismo no ha podido ser aún esclarecida totalmente. Las interpretaciones actuales acerca de esta cuestión han sido basadas en: a) las investigaciones neurofisiológicas de los mecanismos cerebrales que fundamentan su generación, b) las evidencias de estudios experimentales que manipulan variables psicológicas y c) los resultados obtenidos de reportes neuropsicológicos que examinan la asociación entre P-300 y resultados de pruebas conductuales.

La tarea típica utilizada para el estudio la P-300 es la llamada *Tarea de tipo Odd-Ball* que implica una función mental activa; esta consiste en la presentación aleatoria de un estímulo improbable dentro de una secuencia de estímulos estándar más frecuentes, de modo que la P-300 aparece, dada la detección activa del evento diana por el sujeto y su amplitud depende de la probabilidad de presentación del estímulo en modo inverso; es decir, la P300 necesita para su obtención de un estímulo que resulte infrecuente y además no predecible (subjetivamente poco probable) en su aparición, de manera tal que el potencial alcanza mayores amplitudes en la medida

que el estímulo resulte más infrecuente y se haga más difícil predecir su aparición por el sujeto de experimentación.

Los registros iniciales en humanos con electrodos profundos sugerían que al menos alguna porción de la P-300 se originaba en áreas del hipocampo, en el lóbulo medio temporal (*Halgren y col., 1980; McCarthy y col., 1989*). Sin embargo, estudios subsecuentes en pacientes traumatizados (*Onofrj y col., 1992; Polich y Squire, 1993*) y en pacientes con lobectomía del lóbulo temporal (*Smith y Holgren, 1989*) indicaron que la P-300 era influenciada por la formación hipocampal solo de forma indirecta (*Verleger y col., 1994*). Resultados más recientes implican a la unión temporo-parietal en la generación de la misma (*Verleger y col., 1994, Polich y Hoffman, 1998b*). Otros autores reportan que son los eventos corticales los que contribuyen a la variabilidad en los sujetos, debido a que la latencia y la amplitud de esta respuesta están determinadas por variaciones en la frecuencia del electroencefalograma (EEG) (*Intriligator y Polich, 1995*).

Otra importante consideración a tener en cuenta en la generación de la P-300 es que durante la observación de un estímulo novedoso se puede producir un componente positivo mas temprano, conocido como P3a, a veces de mayor amplitud que la P3b, considerada esta última como canónica de la P-300 (*Katayama y Polich, 1998; Comerchero y Polich, 1998*). La P3a tiene mayor amplitud sobre las regiones frontales y centrales a diferencia de la P3b que muestra una distribución centro - parietal. Se piensa que la P3a refleje un proceso de alerta que se origina en la corteza frontal (*Comerchero y Polich, 1998*). Evidencias recientes sugieren además

que la P3a refleja la interrupción de una atención importante del lóbulo frontal y que resulta notable cuando el estímulo infrecuente presentado interrumpe la tarea primaria que se ha estado procesando (*Knight, 1996*).

## **2.8. Modelo neural de la P-300.**

Se plantea que la discriminación de estímulos infrecuentes durante la presentación de estímulos frecuentes debe iniciar un compromiso frontal, consecuencia del proceso de atención (*McCarthy y col., 1997*).

Dado que la P3a refleja una evaluación inicial de la señal, se infiere que la P3b refleja entonces el recurso de la atención subsecuente, así como los procesos de la memoria que guardan la información del estímulo (*Polich y col., 1997*). Resulta razonable suponer entonces que la comunicación entre los hemisferios frontales debe ocurrir por medio del cuerpo calloso (*Satomi y col., 1995*) y que después de ocurrida esta comunicación interhemisférica ocurre una activación parietal con subsecuentes operaciones hipocampales, encargadas entonces de incorporar la información del estímulo en la memoria (*Halgren y col., 1995<sup>a</sup>*). De hecho, *Driesen y Raz* demostraron mayores amplitudes de la P-300 en individuos con incrementos de la comunicación interhemisférica (*Driesen y Raz, 1995*). Ha sido demostrado también como la amplitud de la P-300 disminuye cuando el tamaño del cuerpo calloso se ve afectado: alcoholismo, incrementos de volumen de la sustancia gris, etc. (*Pfefferbaum y col., 1996*).

*Una posible interpretación de lo anteriormente señalado podría ser que la P-300*

*refleja la activación del lóbulo frontal durante la evaluación inicial del estímulo, así como el traslado de la información por el cuerpo caloso y los subsecuentes procesamientos parietales e hipocampales.*

## **2.9. Teoría psicológica.**

La fundamental interpretación teórica acerca de la amplitud de la P-300, es que ésta resulta un índice de acciones cerebrales de las tareas que son requeridas para el mantenimiento de la memoria de trabajo: a) procesamiento de la llegada de un estímulo inesperado que provoca sorpresa y en general, una ruptura del ambiente homogéneo y b) análisis de la información relevante de dicho estímulo para la solución o ejecución de una tarea (*Donchin y col., 1986*). La actualización de la teoría del contexto tiene sus raíces en el modelo de Sokolov de la respuesta de orientación, el cual también ha sido postulado como resultado de un cambio en la representación neural del estímulo ambiental (*Polich, 1989b*).

Otros estudios han indicado que la amplitud de la P-300 es proporcional además a la complejidad de la tarea a realizar y a la confianza en la decisión, de la significación subjetiva del estímulo, así como de la relevancia del mismo. (*Kramer y Strayer, 1988*).

*En resumen, la amplitud de la P-300 puede ser considerada como una manifestación de la actividad del SNC que refleja la atención a la información del estímulo entrante cuando las representaciones en la memoria son actualizadas.*

Por otra parte, la latencia de P-300 es considerada como una medida de la velocidad

de clasificación del estímulo (*Polich, 1986a*) generalmente no relacionada a la selección de la respuesta (*Pfefferbaum y col., 1986*) e independiente del tiempo de reacción conductual (*Verleger, 1997*). De hecho, son simplemente estas propiedades la que hacen de la P-300 *una valiosa herramienta para la valoración de la función cognoscitiva*, considerando que *la latencia de este potencial refleja el tiempo de procesamiento de la información, resultando una medida temporal sensible de la actividad nerviosa, de la asignación de la atención subyacente y de la memoria inmediata*; por tanto, latencias más cortas de este potencial se encuentran asociadas con una actuación cognoscitiva superior (*Polich y Martin, 1992; Polich y col., 1990b*).

De modo que la P300 parece ser un índice de sistemas adaptativos cerebrales que nos permiten anticipar la ocurrencia de eventos medio-ambientales significativos y reaccionar a discrepancias inesperadas.

Estos conceptos constituyen la base para comprender cómo el componente P-300 puede reflejar los cambios mentales originados por el envejecimiento normal y por la enfermedad cognoscitiva.

## **2.10. Aplicaciones de la P-300.**

Los primeros reportes de los cambios de la P-300 con la edad fueron realizados por Goodin y col. utilizando un paradigma oddball auditivo en sujetos normales. Este trabajo fue el primero en sugerir que los PREs podían constituir una herramienta útil para la investigación de los efectos cognitivos relacionados con la edad; donde la latencia de la P-300 podía ser el reflejo de actividades cognitivas relacionadas con la

extracción de información a eventos inesperados (*Goodin y col., 1978b*).

Otros autores han demostrado además que la amplitud de estos componentes disminuye y la latencia aumenta en la medida que se incrementa la edad; estos efectos resultan más evidentes para la P-300 que para otros componentes de los PREs (*Anderer y col., 1997; Polich, 1997<sup>a</sup>*).

Acompañando estos resultados Polich y Hoffman (*1998a*), incluyeron en otro estudio a pacientes con enfermedades mentales, encontrando que la latencia de la P-300 resultaba significativamente más prolongada que los valores normales según la edad.

De este modo, con el conocimiento de que los valores de la P-300 varían normalmente con el envejecimiento y que sus latencias se incrementan en las enfermedades demenciales, se justifica el uso de este potencial de la misma manera que los potenciales evocados fueron aplicados con anterioridad para el estudio de las alteraciones sensoriales (*Halliday, 1993*).

Estos trabajos iniciales incitaron la realización de estudios normativos adicionales de los PREs (*Polich, 1991, 1996a*) y su introducción en la práctica clínica, la cual ha demostrado que las variaciones de la latencia de la onda P-300, refleja el estado de la función cognitiva en diversas patologías neurológicas (*O'Donnell y col., 1990; Polich y col., 1992*); reportándose además su utilidad para el estudio de los estados confusionales causados por la demencia y el trauma (*Keren, 1998*).

Otros estudios reportan que los PREs pueden ser capaces de diferenciar las

demencias subcorticales (Enfermedad de Huntington y Enfermedad de Parkinson) de las demencias corticales: (Enfermedad de Alzheimer y Accidente Vascular Encefálico) (*Goodin y Aminoff, 1986; Polich y Hoffman, 1998a*). Así también, diversos son los investigadores que han utilizado la P-300 para distinguir la demencia neurológica y la pseudodemencia de la depresión (*Brown y col., 1983; Patterson y col., 1988*).

Tomando en cuenta todos los elementos expuestos hasta aquí, se evidencia que cualquier proceso que de lugar a una alteración que modifique el funcionamiento de los mecanismos neurales responsables de los procesos relacionados con el origen de la P-300, pueda quedar reflejado en cambios de las latencias y amplitudes de esta onda; quiere esto decir, la P-300 clínicamente puede constituir un indicador útil de trastornos de la cognición, aún cuando no se ha reportado su especificidad diagnóstica.

Avalando todo lo anteriormente expuesto, continúan apareciendo reportes de diversas patologías que dañan las funciones del cerebro, y las posibles alteraciones que pueden ser reflejadas en las modificaciones de los parámetros de la onda P-300 (*Weir y col., 1998; Aquino-Cías y col., 1994*). Entre estas entidades, podemos citar algunas que aumentan la latencia de esta onda: el trastorno de la atención en niños (*Brandeis y col., 1998; Frank y col., 1998*), las psicosis orgánicas (*Aquino-Cías y col., 1994; Nuchongsai y col., 1999; Kemner y col., 1999*), el alcoholismo crónico (*Bauer y col., 1999; Van Der Stelt y col., 1999; Hill y col., 1999; Hill, Locke y col., 1999; Polich y col., 1999; Hill, Yuan y col., 1999*), y la epilepsia (independiente del tipo de

droga antiepiléptica que ingieren los pacientes) (*Grunwald y col., 1999; Soysal y col., 1999*). Por otro lado, la disminución de amplitud de este potencial ha sido observado en: niños hiperactivos con trastornos de la atención y/o del aprendizaje, epilépticos, pacientes con niveles séricos de Plomo elevados, el autismo infantil, el retraso mental ligero y las psicosis orgánicas.

No queremos dejar de señalar los estudios realizados en la esquizofrenia, pues constituye una de las entidades en las que este componente ha sido excelentemente caracterizado. La reducción de la amplitud de la P-300 en estos pacientes fue descrita por primera vez por Roth y Cannon (1972) y ha sido observada por numerosos investigadores utilizando variedad de paradigmas experimentales y modalidades sensoriales (*Nagasawa y col., 1999; Salisbury y col., 1999; Strik y col., 1998; Pallanti y col., 1999; Bender y col., 1999*). La prolongación de su latencia también ha sido reportada, aunque con menos frecuencia que los cambios en la amplitud. (*Laurent y col., 1993*).

Con todo lo anteriormente planteado resulta necesario reconocer la importancia de la aplicación de esta técnica electrofisiológica, que en muchas ocasiones puede hacer evidentes alteraciones tan abundantes, pero al mismo tiempo tan sutiles, en los pacientes afectados de estas enfermedades. Por lo tanto, disponer de resultados propios en el estudio de la aplicación de la onda P-300 en un grupo de pacientes con EM clínica definida, podría ser también útil como una medición adicional en los ensayos clínicos sobre esta enfermedad y para compararlos con los resultados obtenidos por otros investigadores sobre el tema (tabla 1A).



Tabla 1A. Principales investigaciones realizadas utilizando la onda P-300 en pacientes con EM.

Autor	N	Criterio	Alteración de P-300
Giesser y col. (1992)	33	EM dementes/no dementes.	Aumento de la latencia en dementes vs no dementes.
		Tests neuropsicológicos	Aumento de la latencia proporcional con el tiempo de reacción prolongado y actividades de precisión disminuidas (dementes). Aumento de la latencia proporcional con el daño de la memoria y el aprendizaje.
Polich y col. (1992)	16	EM + controles	Aumento de la latencia y disminución de la amplitud.
Honig y col. (1992)	31	Correlación con RMN y EDSS*.	Aumento de la latencia en EM.
		32 controles	Aumento de la latencia proporcional con desmielinización. Aumento de la latencia no proporcional al grado de discapacidad motora.
Triantafyllou y col. (1992)	47	EM + 24 controles	Aumento de la latencia y disminución de la amplitud no proporcional a la discapacidad motora.
Gil y col. (1993)	101	EM definida, probable y posible)	Aumento de la latencia en discapacidad y mayor duración de la enfermedad.
			Aumento no significativo en deprimidos vs no deprimidos.
			Aumento de la latencia en formas progresivas.
Slater y col. (1994)	26	EM + controles	90 % de los casos con aumento de la latencia.
Boose y col. (1996)	30	EM + controles	Prolongación de la latencia y disminución de la amplitud.

\* EDSS: Escala Extendida del Estado de Incapacidad de Kurtzke.

Por último, es importante señalar que, hasta la fecha, las evaluaciones del deterioro cognitivo han sido excepcionalmente incluidas en los grandes ensayos clínicos de diversas patologías del SNC. Esta es una característica que se va revirtiendo en la actualidad, con tendencia creciente a ser incluidos dentro de los objetivos primarios de los mismos, tomando en cuenta que un buen tratamiento deberá ser capaz de mejorar (o frenar), no sólo el deterioro físico, sino también el ocaso cognitivo. En muchos aspectos, la incorporación de las técnicas de los potenciales evocados de larga latencia incrementan el potencial de un parámetro a valorar en el estudio clínico pues: a) resultan sensibles, b) detectan cambios en fases precoces, c) son reproducibles ya que son realizadas y evaluadas según procedimientos normalizados, d) son válidas, al relacionarse con la extensión del proceso patológico y producir un impacto en la calidad de vida de los pacientes, e) son multidimensionales pues no se correlacionan con la discapacidad física, dando información sobre una visión independiente de la enfermedad, f) resultan ampliamente aplicables, pues son independientes de la función física, por lo que son realizables en muchos pacientes, g) son además fáciles de realizar, y por último, h) resultan relativamente baratas.

## CAPÍTULO 3. MÉTODOS

### 3.1. Criterios de los pacientes

Los resultados presentados en este trabajo se obtuvieron del estudio de los pacientes, residentes en Cuba, que acudieron espontáneamente o fueron enviados a la Consulta de Referencia Nacional de EM del servicio de Neurología del Hospital Clínico Quirúrgico Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de Cienfuegos, a los cuales se les diagnosticó EM.

La muestra de estudio quedó constituido por 86 pacientes con EM clínica definida. Por otro lado se seleccionó una muestra de conveniencia de 78 sujetos sanos, según encuesta de salud (Anexo 1), pareados según edad y sexo con los enfermos, como grupo control para realizar la comparación en cuanto a los resultados de la onda P-300.

#### 3.1.1. Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de la enfermedad se tomaron los criterios de Poser y colaboradores (*Poser y col., 1983*) de EM definida por clínica o laboratorio (tabla 2).

Tabla 2. Criterios Diagnósticos de Esclerosis Múltiple (Poser y cols, 1983).

Categoría	No de Ataques	No de Evidencias clínicas	No de Evidencias paraclínicas	Presencia en el LCR de BOC- IgG
<b>CDA1</b>	2	2	N.A.	N.A.
<b>CDA2</b>	2	1 y	1	N.A.
<b>LDB1</b>	2	1 o	1	+
<b>LDB2</b>	1	2	N.A.	+
<b>LDB3</b>	1	1 y	1	+

**CD** - Clínica definida.

**LD** - Apoyo del Laboratorio para definir.

**A1, A2, B1, B2 y B3**- Categorías de clínica o laboratorio definidas.

**N.A.** - No aplicables.

**BOC**- Bandas Oligoclonales.

**IgG** - Inmunoglobulina G.

**LCR** - Líquido cefalorraquídeo.

**No.** - Número.

**Evidencia Paraclínica:** Potencial evocado visual (PEV), potencial evocado somatosensorial (PESS), potencial evocado auditivo de tallo cerebral (PEATC), resonancia magnética nuclear (RMN).

### **3.1.2. Criterios de inclusión de los enfermos a nuestro estudio**

1. Diagnóstico de EM definida.
2. Voluntariedad del paciente.
3. Evolución de la enfermedad, al menos durante un año.
4. Estudios de conducción nerviosa periférica, motora y sensitiva normales.

### **3.1.3. Criterios de exclusión**

1. Paciente en período agudo de su enfermedad.
2. Tratamiento con drogas inmunosupresoras 6 meses antes de realizado el estudio.
3. Pacientes con serios desordenes mentales y/o otra enfermedad médica crónica (cardiovasculares, hepáticas, renales, etc.), malignidad u otros desórdenes neurológicos progresivos que no son EM.

### **3.1.4. Interrupción o salida del estudio:**

1. Retiro de consentimiento
2. Aparición de criterio de exclusión.

## **3.2. Consideraciones éticas**

### **- Consideraciones generales.**

Este estudio se llevó a cabo conforme a lo planteado en la Declaración de Helsinki relacionado con las investigaciones médicas en humanos (Recomendaciones que Guían a Médicos en Investigaciones Biomédicas que Involucran Sujetos Humanos, Helsinki 1964, enmendado en Tokio 1975, Venecia 1983 y Hong Kong 1989). El protocolo de esta investigación fue presentado y aprobado por el Consejo Científico de la provincia de Cienfuegos, por la Comisión Nacional de Grados Científicos del MINSAP y el CITMA.

**- Consentimiento informado.**

La información para el estudio se tomó sólo después de que el paciente firmó el consentimiento informado para participar en el estudio, y para tratar sus datos con propósitos científicos. Nuestro trabajo se realizó según los principios bioéticos de confidencialidad de la información del paciente. (Anexo 2).

**ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

Además de los criterios clínicos de EM y los de inclusión y exclusión en 62 pacientes se utilizaron los criterios diagnósticos de RMN siguientes:

A- Criterios de Paty y col. (1988<sup>a</sup>). Imágenes en T2 con cuatro o más lesiones, o tres o más lesiones con una o más bordeando los ventrículos laterales.

B- Criterios de Fazekas y col. (1988), presencia de tres lesiones en T2 que tuvieran al menos dos de los siguientes criterios:

- Una lesión mayor de 5 mm de diámetro.
- Una lesión anexa a los ventrículos.
- Una lesión infratentorial.

Se realizó una planilla de recogida de datos (Anexo 3). A todos los pacientes se les realizó una evaluación, que incluyó una historia clínica neurológica detallada y los medios diagnósticos necesarios para la confirmación y clasificación de la enfermedad de acuerdo a los criterios de EM definida expuestos anteriormente.

#### **Variables clínicas utilizadas**

Estas fueron: datos genéticos, los antecedentes patológicos personales, los antecedentes patológicos familiares, los hábitos tóxicos, fecha de comienzo de la enfermedad, fecha del diagnóstico de la enfermedad, presencia y número de brotes al inicio, tratamientos inmunomoduladores y sintomático referidos, el examen neurológico, se recogieron además los datos demográficos.

Posteriormente se les aplicaron diversas escalas evaluativas: la escala evaluativa Scripps (*Sipe y col., 1984*), la Escala de Graduación de los Sistemas Funcionales y la Escala Extendida del Estado de Incapacidad de Kurtzke (EDSS) (*Kurtzke, 1983*), y para determinar el grado de calidad de vida se utilizó la escala Disease Steps (*Hohol, 1995*), el índice de ambulatoriedad y la prueba de 9 clavijas. (Anexos 4-8).

Seguidamente, se realizaron los exámenes complementarios que incluyeron: los

potenciales evocados visuales, los potenciales evocados somatosensoriales, potenciales auditivos de tallo cerebral, potenciales evocados corticales (P-300), evaluaciones neuropsicológicas, estudios bioquímicos e inmunológicos del LCR, y estudios con imágenes de RMN.

Finalmente se evaluaron las formas clínicas evolutivas de la enfermedad.

En el caso de los sujetos controles, para disponer de una medida confiable del estado normal del SNC y de la esfera cognitiva de éstos, se les realizó un EEG Digital y una evaluación de las funciones corticales superiores. A los pacientes enfermos también se les realizaron dichos exámenes para su comparación con el grupo control.

#### **Evaluación de las funciones corticales superiores:**

Las funciones corticales superiores fueron evaluadas en 40 pacientes con EM y en 39 sujetos controles, en todos los casos el examen fue realizado por una neuropsicóloga entrenada, mediante el Test de las funciones corticales superiores propuesta por Luria AR, la cual fue sintetizada y estructurada por Anne Lise Christense (*Christensen, 1979*). Se les realizó además el Test de Benton para la exploración de la retención visual, coordinación visuomotora y memoria inmediata y la Escala verbal del WAIS que incluye los sub-test de información, vocabulario, analogía, aritmética y memoria de dígitos para la exploración de los procesos intelectuales.



El estudio neuropsicológico comenzó con el examen de una serie de pruebas preliminares, que revelaron diversos aspectos de la actividad mental del paciente. La duración del examen fue corta; de forma estandarizada en todos los casos sólo se incluyeron temas que estaban al alcance de cualquier sujeto normal e incluso relativamente inculto. El objetivo principal de esta primera etapa fue establecer los diferentes niveles estructurales de los procesos mentales: a) *regulación del tono y la vigilia*, b) *obtención, procesamiento y almacenaje de la información que llega del exterior* y c) *programación, de la actividad mental*; así como la organización mnésica de la actividad: *aprendizaje, retención - recuperación y memoria lógica*.

La segunda etapa del examen se dedicó a un análisis más detallado sobre el grupo de los procesos mentales en que los tests preliminares ya mencionados detectaron la presencia de alteraciones. Se estructuró teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la primera parte y los hechos que se fueron obteniendo a lo largo de la segunda fase del examen. Esta parte, estrictamente individualizada, más compleja, arrojó resultados más ricos y exigió una mayor flexibilidad. Las pruebas incluidas estuvieron integradas para la exploración de formas complejas de actividad cuya conclusión puede resultar afectada de distinto modo por las diferentes lesiones. Estas examinaron el habla repetitiva y espontánea, la escritura, la lectura, la comprensión de textos y la resolución de problemas.

En la tercera y última etapa se realizó la formulación de una conclusión psicológica clínica basada en los resultados obtenidos y en su análisis comparativo. Se identificó

el defecto fundamental y se describió como se manifestaba éste en las diferentes formas de actividad mental, indicándose el factor psicopatológico subyacente al defecto. Este análisis completo y exhaustivo sirvió de base para atribuir a una posible lesión local la responsabilidad de los fenómenos observados.

Se exploraron las siguientes funciones:

- Funciones motoras. I etapa
- Organización acústico-motriz. I etapa
- Funciones cutáneas superiores y funciones cinestésicas. I etapa
- Funciones visuales superiores. I etapa
- Lenguaje receptivo. II etapa
- Lenguaje expresivo. II etapa
- Lectura y escritura. II etapa
- Destreza aritmética. II etapa
- Procesos mnésicos. II etapa
- Procesos intelectuales. II etapa

**Estudio Electroencefalográfico.**

El EEG digital fue realizado a todos los sujetos (enfermos y controles) en el Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital Pediátrico Universitario “Paquito González Cueto” de Cienfuegos, utilizando el equipo MEDICID 4® (Centro de Neurociencias de Cuba).

Para la obtención del registro se utilizaron 19 electrodos de superficie (discos de plata de 7 mm), colocados sobre el cuero cabelludo, según Sistema Internacional 10/20, recomendado por la Federación Internacional de EEG (*Jasper, 1958*) y dos electrodos para electrooculograma: Cb1, colocado 1 cm por fuera y por encima del ángulo externo del ojo izquierdo y Cb2, colocado 1 cm por fuera y por debajo del ángulo externo del ojo derecho; se utilizó además un electrodo para conexión a Tierra colocado en la parte media de la frente del paciente. Los registros fueron realizados con el sujeto en estado de vigilia y en condiciones de reposo físico y mental. Para ello el local se mantuvo con intensidades luminosas bajas y temperatura ambiental entre 20 y 22 °C.

Para el análisis visual del EEG fueron recogidos segmentos de actividad eléctrica cerebral durante los siguientes estados funcionales:

- Ojos cerrados: 3: 30 min.
- Ojos abiertos: 1:00 min.
- Cierre de párpados: 1:00 min.

- Hiperventilación: 3:00 min.
- Recuperación: 1:30 min.

Cada registro fue realizado con derivaciones monopares, utilizando como electrodos de referencia los electrodos colocados en los lóbulos de las orejas situados en cortocircuito en el panel de entrada del equipo. El análisis visual se realizó con montajes bipolares longitudinales y transversos. Cada EEG fue informado utilizando un reporte estandarizado, siendo clasificado como normal o anormal.

**Se consideraron EEG normales los que no tuviesen:**

- 1- Trastornos organizativos.
- 2- Alteraciones lentas distintas de las aceptadas como cambios ontogenéticos o como variantes fisiológicas.
- 3- Alteraciones paroxísticas que no constituyan variables fisiológicas.

Entiéndase como EEG organizado la presencia de un gradiente anteroposterior para la distribución de frecuencias, el establecimiento según la edad de los ritmos fundamentales del EEG, así como la conservación de la reactividad cortical para los cambios de estados funcionales.

### **Estudios de Potenciales Evocados y Conducción Nerviosa Periférica.**

Para la detección y caracterización de las alteraciones de las vías sensoriales: visual,

auditiva y somatosensorial en los 86 pacientes con EM se realizaron los estudios mediante Potenciales Evocados Multimodales. Todos los pacientes fueron estudiados con potenciales evocados visuales (PEV), potenciales auditivos de tallo cerebral (PEATC), potenciales somatosensoriales (PESS). Para descartar afectaciones nerviosas periféricas e incluir a los enfermos en el estudio se le realizaron, además, los estudios de Conducción Nerviosa (ECN) motora y sensitiva de las cuatro extremidades de los nervios mediano, cubital, peroneo y sural. Todos estos exámenes se realizaron utilizando los equipos Neurónica 4<sup>®</sup> y Neurocid<sup>®</sup> (Centro de Neurociencias de Cuba).

A los sujetos controles no se les realizaron estudios de PEM ni de Conducción Nerviosa puesto que nuestro departamento de Neurofisiología disponíamos con anterioridad de estos estudios normativos en sujetos sanos cuyos resultados expondremos más adelante.

Los resultados de estos exámenes se correlacionaron con las formas clínicas evolutivas de esta enfermedad (exacerbación remisión y progresiva primaria) y con el tiempo de evolución de la misma. El tiempo de evolución se consideró en 4 grupos: menor de 5 años (grupo I), entre 5 y 9 años (grupo II), entre 10 y 14 años (grupo III) y 15 años o más (grupo IV).

Para realizar los ECN de fibras motoras se estimularon los nervios periféricos en un sitio proximal y otro distal de su trayecto y se obtuvieron en ambos casos las respuestas musculares evocadas **M** en un músculo inervado por dichos nervios.

Obtuvimos la velocidad de conducción motora máxima (VCMM) en el segmento dado y se analizaron las siguientes variables del potencial muscular evocado:

Latencia: determinada por el tiempo de conducción de las fibras más rápidas.

Duración y el número de fases: resultados de la velocidad de conducción tanto de las fibras más rápidas como de las más lentas así como de la sincronización de las mismas.

Amplitud y el área bajo la curva del potencial: como expresión del número de fibras nerviosas que conducen el impulso, de su grado de sincronía y del número de fibras musculares que se contraen.

Evaluamos las respuestas según los valores normados de los parámetros de las respuestas obtenidas mediante estudios de conducción motora en sujetos sanos utilizadas en nuestro departamento, las cuales presentamos a continuación (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Datos normativos de la conducción nerviosa motora de nervios mediano y cubital realizado en el Departamento de Neurofisiología Clínica de Cienfuegos, 1992.

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>95%</b>
Latencia proximal	8.85	0.97	10.79
Duración proximal	12.12	2.25	16.62
Amplitud proximal	9.96	6.35	-
Latencia distal	4.13	0.53	5.19
Duración distal	12.23	2.22	16.67

Amplitud distal	10.38	5.73	-
Velocidad de conducción motora	60.07	8.23	43.61

- Muestra: 76 sujetos sanos.
- Edad: 19 a 62 años.

Tabla 4. Datos normativos de la conducción nerviosa motora del nervio peroneo profundo realizado en el Departamento de Neurofisiología Clínica de Cienfuegos, 1992.

Variable	Media	DS	95%
Latencia proximal	11.35	1.17	13.69
Duración proximal	12.27	1.79	15.85
Amplitud proximal	4.84	2.46	-
Latencia distal	5.14	0.78	6.70
Duración distal	11.61	1.52	14.65
Amplitud distal	4.95	2.47	-
Velocidad de conducción motora	54.08	7.25	66.85

- Muestra: 76 sujetos sanos.
- Edad: 19 a 62 años.

Para la realización de los ECN sensitiva se realizó la estimulación ortodrómica (estimulación en un sitio distal y registro del potencial nervioso en un sitio alejado proximalmente). Se analizaron los mismos parámetros del potencial de acción nervioso **S**: su latencia, duración, número de fases, amplitud y la velocidad de conducción sensitiva (VCS) entre los sitios de estimulación y registro.

El análisis de la latencia, la duración y la velocidad de conducción nos permitió conocer el estado de las vainas de mielina, mientras que la amplitud y el área bajo la curva, que dependen del número de fibras que conducen el impulso nervioso, resultaban un indicador sensible del estado de los axones. Estos resultados fueron evaluados según las normas de dicho estudio utilizadas en nuestro departamento, las cuales presentamos a continuación (tablas 5 y 6).

Tabla 5. Estudio normativo de la conducción nerviosa sensitiva de nervios mediano y cubital realizado en el Departamento de Neurofisiología Clínica de Cienfuegos, 1992.

Variable	Media	DS	95%
Latencia distal	2.64	0.52	3.68
Duración distal	2.41	0.39	3.19
Amplitud distal	17.07	7.73	5 $\mu$ V
Velocidad de conducción sensitiva	57.72	8.93	45.

- Muestra: 76 sujetos sanos.
- Edad: 19 a 62 años.

Tabla 6. Estudio normativo de la conducción nerviosa sensitiva de nervio sural realizado en el Departamento de Neurofisiología Clínica de Cienfuegos, 1992.



Variable	Media	DS	95%
Latencia distal	1.64	0.41	2.48
Duración distal	1.98	0.42	2.83
Amplitud distal	14.27	8.48	5 $\mu$ V
Velocidad de conducción sensitiva	65.03	14.31	50.

- Muestra: 76 sujetos sanos.
- Edad: 19 a 62 años.

Para la obtención de los **PEV** se colocaron electrodos de registro en las derivaciones Oz (-) y Fz (+) del Sistema Internacional 10/20 (*Jasper, 1958*), con un electrodo adicional para conectar a tierra ubicado en mastoides. La actividad se amplificó adecuadamente (100 000) y fue filtrada a los 0,5 y 100 Hz, se promedió la actividad consecutiva a 100 estímulos, presentándose en la pantalla de un monitor (pattern reversal) ubicado a un metro frente a los ojos del paciente, en un ambiente oscuro. Si el paciente usaba espejuelos era obligatorio que los usara durante la prueba.

Como criterios diagnósticos utilizamos la morfología del potencial, el cual está compuesto habitualmente por una secuencia trifásica de 3 picos designados como N75, P100 y N135, representativos de la actividad eléctrica generada a nivel de la corteza visual primaria (*Celesia, 1985; Chiappa, 1990*). De estos picos el más estable y el que evaluamos fue el pico P100 (ver valores normativos en tabla 7), utilizando los siguientes signos electrofisiológicos:

- Anormal: retardo en la latencia de P100 mas allá de su límite normal o la

existencia de una diferencia interocular mayor de cinco milisegundos (ms).

- Presencia de un retardo unilateral de latencia: alteración en la vía visual anterior, probablemente a nivel del nervio óptico, una vez que fue descartada enfermedad ocular como ambliopía, glaucoma o retinopatía, que pudieran también causar este signo electrofisiológico.
- Presencia de alteraciones bilaterales: no permite sugerir la localización del proceso a partir de los datos electrofisiológicos.
- Alteraciones en la amplitud de los PEV: consideradas de importancia relativamente menor por la variabilidad de este parámetro, a no ser en casos de ausencia de respuesta, donde fueron válidas las consideraciones realizadas anteriormente.

Tabla 7. Estudio normativo del PEV realizado en el Departamento de Neurofisiología Clínica de Cienfuegos, 1998.

Latencia Absoluta (ms) de P100	
Ambos ojos	103.91 ± 5.98
Ojo derecho	105.24 ± 4.87
Ojo izquierdo	106.20 ± 4.62

- Muestra: 55 sujetos sanos.
- Edad: entre los 16 y 63 años.
- Patrón con cuadros blancos y negros (tamaño de 32 x 32).
- Contraste 100 %
- Distancia del sujeto a 1 metro.

Para la obtención de los **PEATC** se colocaron los electrodos de registro en Cz (+), Fz (Tierra), según Sistema Internacional 10/20, y en la mastoides ipsilateral al oído estimulado el electrodo negativo. La actividad eléctrica se amplificó al máximo permisible y se filtró entre 100 y 3000 Hz. Se obtuvieron las respuestas tras promediar con tiempo de análisis de 10 ms la actividad consecutiva a 2000 estímulos con ritmo de presentación de 30 por segundo. Los estímulos consistieron en clicks de 90 dB presentados mediante audífonos monoauralmente.

Como criterio diagnóstico utilizamos la secuencia de cinco ondas positivas que comienzan entre uno y dos ms después del estímulo y están separadas por intervalos de aproximadamente un ms. Según sólidas evidencias clínicas y experimentales se considera que el octavo par es el generador de la onda I, la presencia de esta onda asegura que el estímulo ha sido adecuadamente procesado por la cóclea y las demás porciones periféricas de la vía auditiva. La onda II es generada alrededor del núcleo coclear, en protuberancia caudal. La onda III se genera en los alrededores de la oliva superior y el cuerpo trapezoide, protuberancia central. Las ondas IV y V en los lemniscos laterales bilateralmente, rostralmente hacia los colículos inferiores. (*Legatt y col., 1986*).

Utilizamos como signos electrofisiológicos de las respuestas obtenidas los siguientes:

- Variantes morfológicas normales: ausencia de las ondas II o IV siempre que las ondas I, III y V estuviesen dentro de límites normales.
- Abolición total de la respuesta ante un estímulo de gran intensidad: interpretado como un signo de severa disfunción del mecanismo de transducción auditiva, generalmente por hipoacusia periférica, aunque pudiera tratarse de una degeneración retrógrada a expensas de daño central o bien ser de causa vascular por déficit en la irrigación de la cóclea por la arteria auditiva interna.
- Preservación de algunos componentes y abolición de los ulteriores: signo de interrupción o severo bloqueo de la transmisión más allá del generador del último componente perceptible.
- Al evaluar las latencias absolutas de las distintas ondas inferimos el tiempo implícito entre la presentación del estímulo, los mecanismos de transducción y la conducción nerviosa hasta el generador de la onda en cuestión.
- Intervalo I-V dentro de límites normales: concluimos que la conducción retrococlear era normal.
- Intervalo I-III prolongado: se consideró como disfunción entre la porción distal del nervio acústico y la protuberancia caudal.
- Retardo localizado en el intervalo I-II: afectación del nervio acústico.
- Retardo localizado en el intervalo II-III: definimos más probable que la alteración

fuera intraaxial.

- Retardo o prolongación del intervalo III-V: signo de afectación en la vía auditiva entre protuberancia y mesocéfalo, más caudal si focalizaba en III-IV y más rostral si lo hacía en IV-V.
- Ausencia de la onda I con el resto de los componentes incluso con latencias y amplitudes normales (producida por hipoacusia periférica neurosensorial en grado variable): no evaluamos la conducción retrococlear.

Evaluamos las respuestas según los datos normativos de nuestro departamento (tabla 8).

Tabla 8. Estudio normativo del PEATC realizado en el Departamento de Neurofisiología Clínica de Cienfuegos, 1992.

Latencias en milisegundos	I	III	V
Latencias Absolutas en milisegundos.	1.5 – 1.85	3.5 – 4.0	5.5 – 6.0
Intervalos interpicos en milisegundos	I – V 4.30	I – III 2.45	III – V 2.10
Amplitud pico a pico en milisegundos.	I 0.10	III 0.10	V 0.13

- Muestra: 43 sujetos sanos.
- Edad: entre los 21 y 58 años.
- Estímulo: chasquido monoaural
- Polaridad: + y -.
- Frecuencia: 2 Hz.
- Intensidad: 90 dB SPL

Culminó la batería de PEM con el estudio mediante Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS) estimulando el nervio tibial posterior, registrando en la derivación bipolar Cz-Fz (Sistema Internacional 10/20). Buscamos las respuestas con morfología típica en forma de una W con el primer pico positivo alrededor de los 40 ms de latencia (P40). Este componente representa la llegada del impulso nervioso a la corteza sensorial y resulta de utilidad para estudiar la conducción nerviosa a lo largo de las vías sensoriales periféricas, algunos tractos ascendentes de la médula espinal y el sistema lemniscal, poniendo de manifiesto lesiones axonales y/o mielínicas a esos niveles y nos permitió además comprobar el grado de compromiso o de conservación de la función de las vías somatosensoriales, por lo que indudablemente contribuía sensiblemente al estudio de esta afección desmielinizante.

Para su interpretación tomamos en cuenta la latencia de la respuesta, según talla del paciente (tabla 9) y consideramos las modificaciones de la amplitud (menos confiables por su variabilidad), teniendo solamente en consideración la abolición total de un componente o una marcada disminución de su amplitud, que se mantuviera

estable en replicaciones de registros sucesivas.

Tabla 9. Estudio normativo del PESS realizado en el Departamento de Neurofisiología Clínica de Cienfuegos, 1992.

Latencia (milisegundos) de P40
Latencia P40= 0,114 (talla en cm) + 19,57

- Muestra: 43 sujetos sanos.
- Edad: entre los 21 y 58 años.
- Estímulo: Eléctrico (pulso cuadrado).
- Unilateral
- Frecuencia: 5 Hz.
- Duración: 0,2 ms.

Para la detección de las alteraciones de la esfera cognitiva en los pacientes con EM se les realizó a todos los casos el estudio de la onda P-300. Se les realizó el mismo examen a todos los sujetos controles para comparar ambos grupos.

Para el registro del potencial cognitivo P-300 fueron utilizadas las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4, por ser las zonas donde mejor se registra (*Pfefferbaum y col. 1986; Hillyard, 1987*) y para los movimientos oculares los Cb1 y Cb2 colocados según el Sistema Internacional 10/20. Esta respuesta fue obtenida por estimulación visual, dada por números de diferentes colores con igual cantidad de cifras: rojo (infrecuente), apareciendo distribuido al azar 21 veces con una probabilidad de 0.17 y azul (frecuente), apareciendo 100 veces. Se solicitó a los pacientes que contaran

mentalmente las veces que aparecían en el equipo MEDICID-3M® los estímulos infrecuentes (números rojos). Estas señales fueron sincronizadas con la recogida del registro electroencefalográfico y almacenadas en el disco duro de la computadora. Posteriormente se seleccionaron los segmentos del trazado libres de artefactos y se promediaron separadamente las respuestas a estímulos frecuentes de las respuestas a estímulos infrecuentes. La señal obtenida fue filtrada con un corte a las máximas de 5 Hz y suavizada en 5 (escala de 10). Se midieron los parámetros latencia y amplitud del pico de la onda. Las respuestas obtenidas fueron evaluadas según normas que dispone el servicio (tabla 10).

Tabla 10. Datos normativos para evaluar la latencia (milisegundos) de la onda P-300 en derivaciones de registro Pz y Oz realizadas en el laboratorio de Neurofisiología de la Clínica del Adolescente de Ciudad Habana.

Sexo	Pz	Oz
M	348 + 1,2 (EDAD) ± 26,5	358 + 1,2 (EDAD) ± 31,2
F	355 + 0,83 (EDAD) ± 35,4	357,8 + (EDAD) ± 31,50

Los estudios del LCR fueron realizados en 49 pacientes, incluyeron el estudio citoquímico, bacteriológico, bioquímico e inmunológico. Las muestras se obtuvieron mediante una punción lumbar en horas de la mañana, estando el paciente en posición de decúbito lateral y en ayunas. Para el examen bioquímico e inmunológico se obtuvo, además, una muestra de dos mililitros de suero, que fue almacenado a - 4 °C con la correspondiente cantidad de LCR. Estos exámenes fueron procesados en



el departamento de Bioquímica e Inmunología del Instituto de Neurología de La Habana, según la metodología de Tibbling y colaboradores (*Tibbling y col., 1977*).

Los estudios de imágenes de RMN se realizaron en 62 pacientes, los cuales acudieron al departamento correspondiente del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" de La Habana. La técnica de registro fue realizada con un equipo resistivo de 0,28 T (Bruker, Alemania) utilizando bobinas de cráneo de cuadratura. Se emplearon dos técnicas en cada paciente: una con doble eco que incluía la técnica de densidad de protones y técnica T2 (15 ms) y la técnica T2 pesada, desarrollada por la firma Bruker (RARE). Las imágenes se obtuvieron en cortes axiales y a veces coronales desde el foramen occipital hasta el vértex craneal, con cortes contiguos de 6 mm de grosor. El diagnóstico imagenológico se basó en los criterios clásicos de lesiones hiperintensas con técnicas de T2, predominando en regiones paraventriculares y alrededor del cuerpo calloso.

### **3.3. Procesamiento de los datos y estadística**

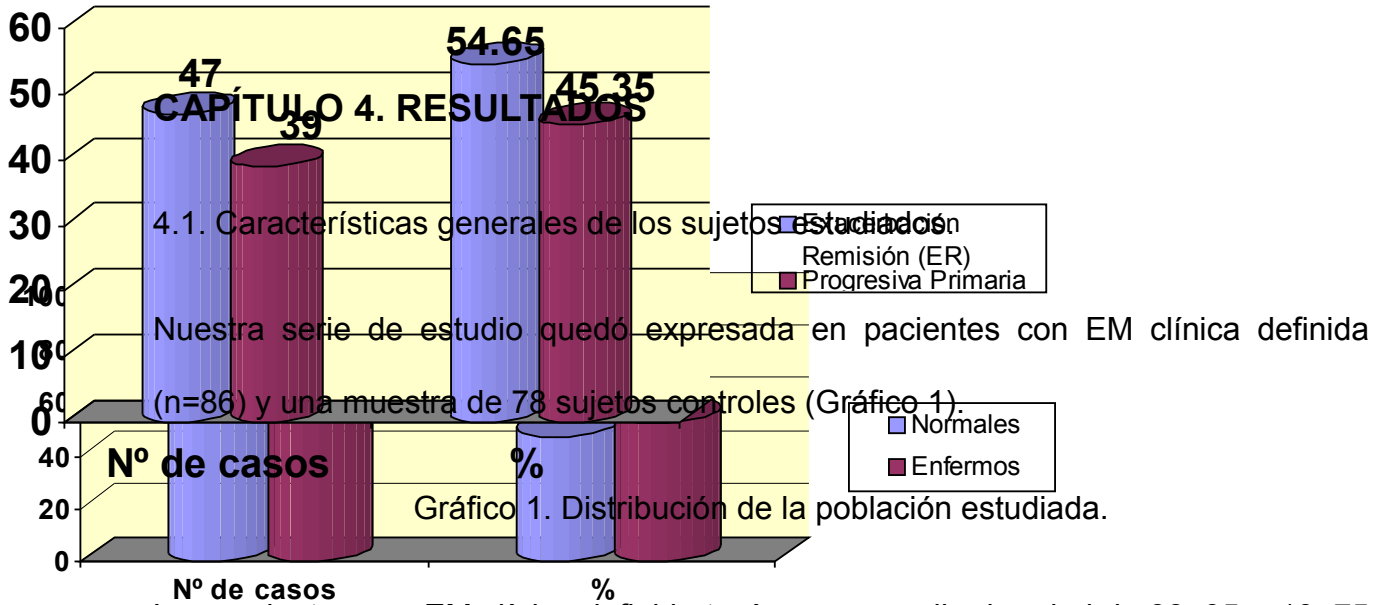
Los datos de la encuesta fueron introducidos en un sistema operacional que se implementó bajo plataforma Windows 95, generando el código del mismo en Microsoft Access.

Para este sistema, se utilizó un ordenador PC Pentium a 75 MHz con 12 Mbyte de RAM, con 512 Mbytes de Disco Duro, sistema operativo Windows 95, Microsoft

Access para Windows 95 versión 8.0.

Para el análisis estadístico se utilizó el análisis en porcentaje para los datos recogidos en las encuestas de nuestros casos. Las comparaciones entre los grupos fueron realizadas mediante la prueba exacta de Fisher y el coeficiente de correlación de Spearman y Kruskal-Wallis para variables cuantitativas y la de U de Mann-Whitney o el estadígrafo Tau- b de Kendall y Brown-Forsythe para las cualitativas. El nivel de validación de los resultados fue para una  $p \leq 0.05$ .

De las variables neurofisiológicas, normalmente distribuidas en los estudios de controles, se expresaron los resultados según la media  $\pm$  DS. Los valores de latencias de los dos grupos del estudio fueron considerados anormales al exceder las 2.5 DS de los sujetos controles.



Los pacientes con EM clínica definida tenía un promedio de edad de  $38,95 \pm 10,75$  años, 18 enfermos eran varones y 68 mujeres (Tabla 11). Cuarenta y siete casos padecían la forma clínica evolutiva de exacerbación remisión (ER) y 39 la forma progresiva-primaria (PP) (Gráfico 2). El tiempo de evolución de la enfermedad fue de  $9,58 \pm 7,62$  años.

En el grupo control se estudió 63 mujeres (80,77 %) y 15 hombres (19,23 %) con un promedio de edad de 37,62 años (Tabla 12).

Gráfico 2. Clasificación de los pacientes según forma clínica evolutiva.

Tabla 11. Distribución de los pacientes y grupo control según sexo.

Sexo	Grupo Control		Grupo de Enfermos	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Femenino	63	80.77	68	79.07
Masculino	15	19.23	18	20.93
Total	78	100	86	100

Tabla 12. Análisis descriptivo de la edad.

Edad de los sujetos		Media	Error típico
Controles		37,62	1,09
	IC al 95%		
		Límite inferior	35,44
		Límite superior	39,79
	Desviación. Típica.	9,67	
Enfermos	Media	38,95	1,16
	IC al 95%		
		Límite inferior	36,65
		Límite superior	41,26
	Desviación Típica	10,47	

## 4.2. Caracterización neurofisiológica de los pacientes con EM.

### 4.2.1. Presentación de los resultados de los PEM (PEV, PESS y PEATC).

Los PEV resultaron anormales en el 52,33 % de los casos, en la tabla 13 aparecen el tipo de alteraciones encontradas. De estos pacientes 22 (48,88 %) no habían presentado evidencia clínica de neuritis óptica, lo que demuestra la identificación de una segunda lesión mediante este examen.

Tabla 13. Alteraciones del PEV en pacientes con EM clínica definida.

Tipo de Alteración	Frecuencia	Porcentaje
Diferencia interocular	13	15,1
Prolongación de latencia de P100 unilateral.	6	7,0
Prolongación de la latencia de P100 bilateral	26	30,2
Total	45	52,3

Los PESS se encontraron alterados en el 48,84% de los pacientes (tabla 14), mientras que los PEATC aparecen alterados en el 43,01 % (tabla 15).

Tabla 14. Alteraciones del PESS en pacientes con EM clínica definida.

Tipo de Alteración	Frecuencia	Porcentaje
Ausencia del potencial P40	2	2,3
Prolongación de latencia de P40 unilateral	8	9,3
Prolongación de la latencia de P100 bilateral	32	37,2
Total	42	48,8

Tabla 15. Alteraciones del PEATC en pacientes con EM clínica definida.

Tipo de Alteración	Frecuencia	Porcentaje
Prolongación de la latencia interpico I-V	12	13,95
Prolongación de latencia interpico I-III	4	4,65
Prolongación de la latencia interpico III-V	11	12,79
Disminución o ausencia de la onda V	10	11,62
Total	37	43,01

En las tablas 16-18 (tablas de contingencia utilizando Chi-cuadrado de Pearson) aparecen los resultados de los PEM según formas clínicas evolutivas de la enfermedad. Los PEV resultaron anormales con mayor frecuencia en la forma ER (62,22 %) con respecto a la forma PP (37,78 %), pero las diferencias no fueron significativas. Por el contrario los PESS se alteraron con mayor frecuencia en la forma PP (66,67 %) que en la forma ER (33,33 %) ( $p=0,03$ ), resultado este

encontrado en otras series de casos y que se explica por la mayor afectación de la médula espinal en esta forma clínica (Cabrera Gómez y col., 1998). Los PEATC no se relacionaron con ninguna de las formas clínicas evolutivas.

Tabla 16. Alteraciones del PEV en pacientes con EM clínica definida según la forma clínica evolutiva.

PEV	Formas clínicas		Total
	ER	PP	
Normal	19	22	41
	46,34 %	53,66 %	100,00 %
Anormal	28	17	45
	62,22 %	37,78 %	100,00 %
p			0,14

ER: Exacerbación remisión.

PP: Progresiva primaria.

Tabla 17. Alteraciones del PESS en pacientes con EM clínica definida según la forma clínica evolutiva.

PESS	Formas clínicas		Total
	ER	PP	

Normal	19	25	44
	43,18 %	56,82 %	100,00 %
Anormal	28	14	42
	33,33 %	66,67 %	100,00 %
p			0,03

Tabla 18. Alteraciones del PEATC en pacientes con EM clínica definida según la forma clínica evolutiva.

PEATC	Formas clínicas		Total
	ER	PP	
Normal	26	23	49
	53,06 %	46,94 %	100,00 %
Anormal	21	16	37
	56,76 %	43,24 %	100,00 %
p			0,73

En los gráficos 3-5 aparecen los resultados de las anomalías de los PEM teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad. Las alteraciones de los PEV, aunque predominantes en todos los grupos, no resultan significativas ( $p= 0,97$ ). No ocurre lo mismo con los PESS los cuales aparecen significativamente más alterados ( $p= 0,05$ ) en aquellos pacientes con más de cinco años de evolución de la enfermedad. Las anomalías del PEATC no se relacionan antes de los 10 años,



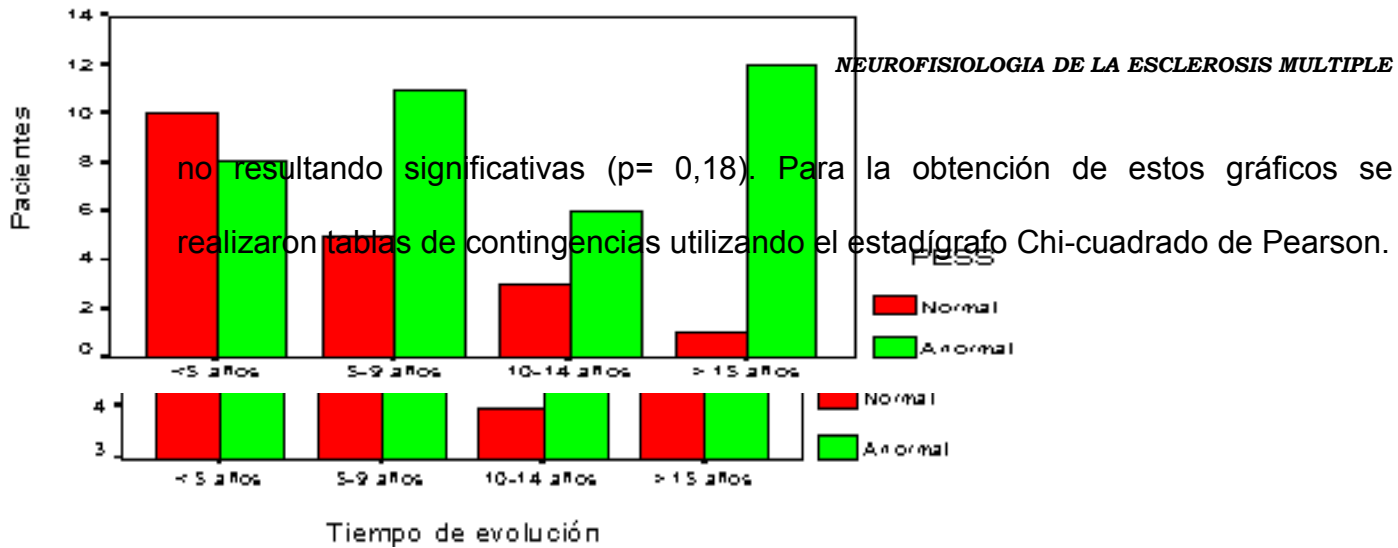


Gráfico 3. Alteraciones del Potencial Evocado Visual en pacientes con EM clínica definida, según tiempo de evolución de la enfermedad.

Gráfico 4. Alteraciones de los PESS en pacientes con EM clínica definida, según tiempo de evolución de la enfermedad.

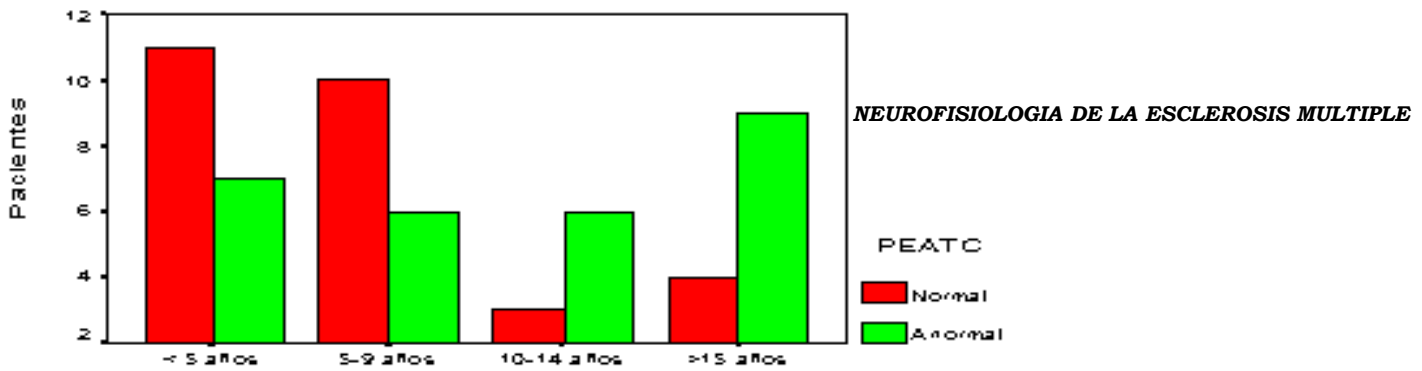


Gráfico 5. Alteraciones de los PEATC en pacientes con EM clínica definida, según tiempo de evolución de la enfermedad.

#### 4.2.2. Resultados del EEG.

En la tabla 19 pueden observarse las diferencias que existen entre ambos grupos de estudio en cuanto a la incidencia de anomalías en el registro electroencefalográfico, que resulta en un 29,49 % en el grupo de sujetos controles mientras que para los pacientes con EM asciende hasta un 59,30 %; diferencia que resulta altamente significativa (tabla de contingencia utilizando el estadígrafo Tau-b de Kendall,  $p= 0.000$ ). Cuando analizamos las características de las anomalías electroencefalográficas (tabla 20), vemos que en los sujetos controles las anomalías consistían en su totalidad (29,49 %) en la presencia de paroxismos focales; los más frecuentes encontrados fueron las ondas lentas angulares y las ondas lentas paroxísticas localizadas en regiones anteriores.

En el grupo de enfermos la actividad paroxística consistió en actividad focal de ondas lentas angulares u ondas lentas paroxísticas (32 pacientes) y solo en tres casos se presentó de forma multifocal. Cuando analizamos la localización de la actividad lenta observamos que 8/11 pacientes (72,72%) presentaban un predominio de la actividad

lenta en derivaciones frontales y temporales anteriores, con cierta lateralización hacia la izquierda; en los restantes tres pacientes (27,27 %) la actividad lenta resultó distribuida de forma difusa. La presencia de actividad lenta asociada a paroxismos observada en ocho pacientes se localizó en derivaciones frontales inferiores y temporales. Resultaron también significativas estas diferencias entre ambos grupos de estudios (tabla de contingencia utilizando el estadígrafo Tau-b de Kendall,  $p=0.000$ ).

Tabla 19: Resultados del EEG en sujetos controles y enfermos.

EEG	Tipo de sujetos	
	Control	Enfermos
Normal	55	35
	70,51 %	40,70 %
Anormal	23	51
	29,49 %	59,30 %

Total	78	86
		p = 0,000

Tabla 20. Tipos de Anormalidades del EEG en sujetos controles y enfermos.

Alteraciones del EEG	Tipo de sujetos	
	Control	Enfermos
Normal	55	35
	70,51 %	40,70 %
Paroxismos	23	32
	29,49 %	37,21 %

Actividad lenta		11
		12,79 %
Paroxismos + Actividad Lenta		8
		9,30 %
Total	78	86
		p = 0,000

En las tablas 21-23 se observa una pobre concordancia entre los resultados del EEG y los potenciales visuales y de tallo cerebral, no ocurriendo lo mismo con las alteraciones del PESS que resultan significativa con  $p = 0.03$  (tablas de contingencia utilizando el estadígrafo Tau-b de Kendall).

Tabla 21. Concordancia entre los resultados del EEG y los resultados del PEV en pacientes con EM clínica definida.

Resultados del PEV	Resultados del EEG		Total	Significación
	Normal	Anormal		
				p= 0, 76 OR: 0,92 IC al 95 %: 0, 55-1,94
Normal	16	25	41	
Anormal	19	26	45	

Total	35	51	86
-------	----	----	----

Tabla 22. Concordancia entre los resultados del EEG y los resultados del PESS en pacientes con EM clínica definida.

Resultados del PESS	Resultados del EEG		Total	Significación
	Normal	Anormal		
				p= 0, 03
				OR: 1,48
				IC al 95 %: 1, 02- 2,14
	Normal	13	31	44
	Anormal	22	20	42
Total		35	51	86

Tabla 23. Concordancia entre los resultados del EEG y los resultados del PEATC en pacientes con EM clínica definida.

Resultados del PEATC	Resultados del EEG		Total	Significación
	Normal	Anormal		
				p= 0, 39 OR: 1,17 IC al 95 %: 0, 81-1,68
	Normal	31	49	
	Anormal	20	37	
Total		35	51	86

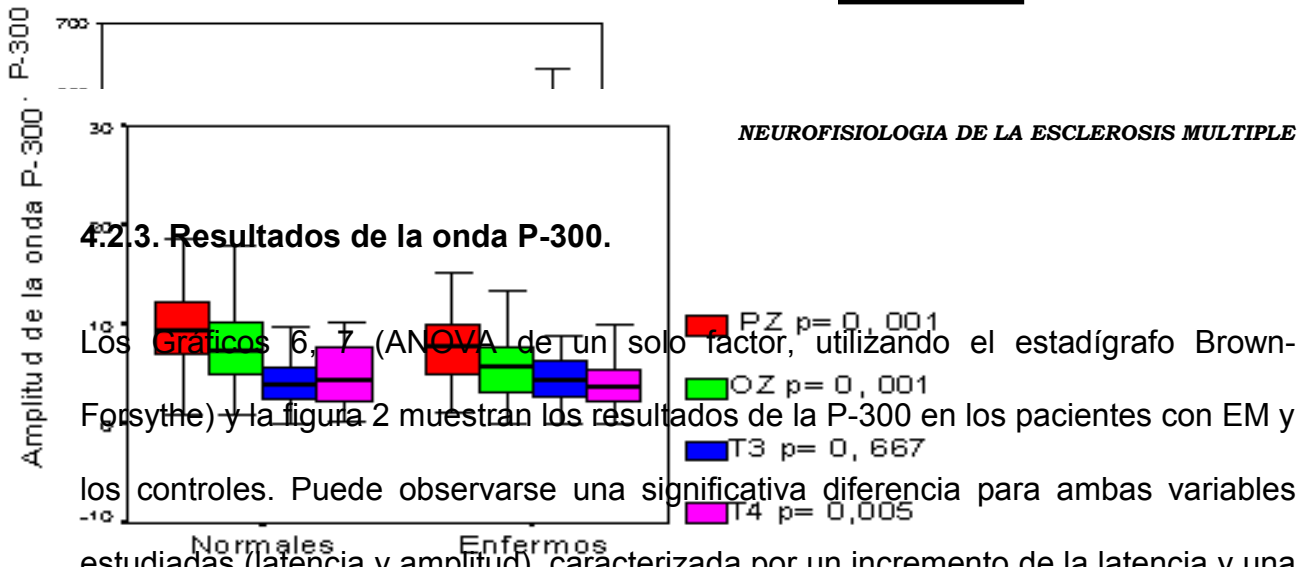


Gráfico 6. Valores promedios de la latencia (milisegundos) de la onda P-300 en los grupos control y estudio.

Gráfico 7. Valores promedios de la amplitud (microvoltios) de la onda P-300 en los grupos control y estudio.



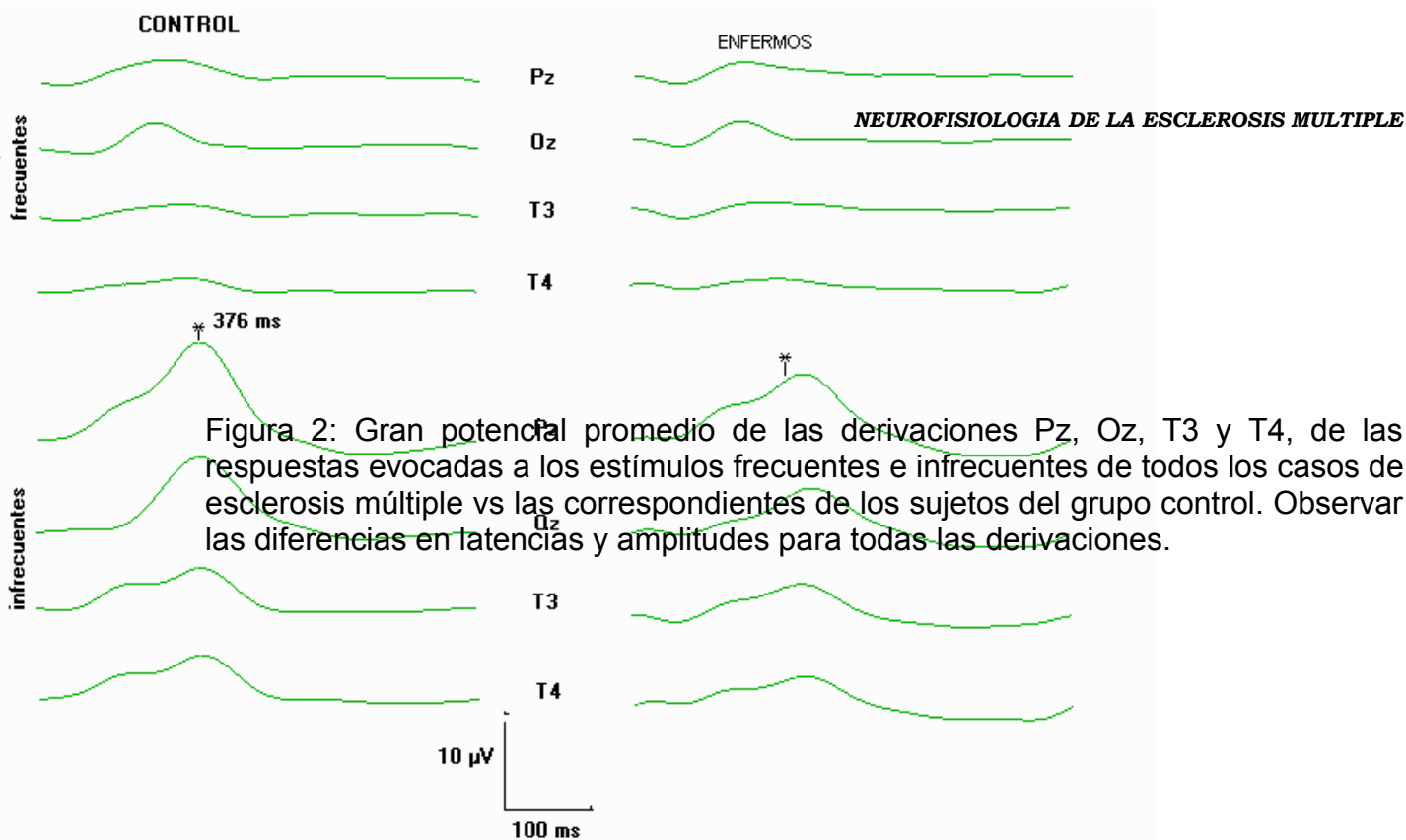


Figura 2: Gran potencial promedio de las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4, de las respuestas evocadas a los estímulos frecuentes e infrecuentes de todos los casos de esclerosis múltiple vs las correspondientes de los sujetos del grupo control. Observar las diferencias en latencias y amplitudes para todas las derivaciones.

Tabla 24. Valores promedios, desviación estándar y significación estadística del conteo de los estímulos infrecuentes en pacientes del grupo control y estudio.

Grupo de edades	Controles			Enfermos			p
	N	Media	DS	N	Media	DS	
< 30 años	19	21	0	20	20	3, 53	0, 22
31-40 años	30	20, 9	0,54	27	23, 92	20, 07	0, 44
> 41 años	29	20, 89	0, 48	39	25, 07	24, 06	0, 28

Al analizar las diferencias entre los sexos (Tablas 25-28), ANOVA de un factor, observamos que en cuanto a latencia de la onda P-300 en el grupo control no existen diferencias significativas.

Tabla 25. Valores promedios de la latencia (ms) de la onda P-300 en las derivaciones

Pz, Oz, T3 y T4 en los sujetos del grupo control según el sexo.

Sexo	N		Latencia Pz	Latencia Oz	Latencia T3	Latencia T4
Masculino	15	Media	383,73	382,93	403,14	397,73
		DS	41,75	41,83	49,39	52,78
Femenino	63	Media	381,90	386,06	403,83	405,68
		DS	33,34	35,82	48,35	47,47
		p	0,78	0,68	0,53	0,35

Tabla 26. Valores promedios de la latencia (ms) de la onda P-300 en las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4 en los sujetos con EM según el sexo.

Sexo	N		Latencia Pz	Latencia Oz	Latencia T3	Latencia T4
Masculino	18	Media	439,33	440,70	449,52	447,76
		DS	60,97	55,30	71,50	60,68
Femenino	68	Media	445,52	451,47	470,27	481,08
		DS	92,55	104,52	132,07	144,14
		p	0,56	0,17	0,75	0,63

Tabla 27. Valores promedios de la amplitud ( $\mu$ v) de la onda P-300 en las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4 en los sujetos del grupo control según el sexo.

Sexo	N		Amplitud Pz	Amplitud Oz	Amplitud T3	Amplitud T4
Masculino	15	Media	9,21	6,54	4,69	5,62
		DS	3,87	3,57	2,12	4,86
Femenino	63	Media	9,89	8,04	4,43	6,41
		DS	4,18	3,76	2,94	6,01
		p	0,56	0,16	0,75	0,63

Tabla 28. Valores promedios de la amplitud ( $\mu\text{v}$ ) de la onda P-300 en las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4 en los sujetos con EM según el sexo.

Sexo	N		Amplitud Pz	Amplitud Oz	Amplitud T3	Amplitud T4
Masculino	18	Media	7,73	6,34	4,60	4,66
		DS	3,34	3,23	2,35	2,75
Femenino	68	Media	7,84	5,80	4,69	4,11
		DS	3,64	3,50	3,12	2,92
		p	0,90	0,56	0,90	0,48

Como se aprecia en la tabla 29 (tabla de contingencia utilizando prueba exacta de Fisher) cuando evaluamos los resultados de la P-300 (en derivación Oz o Pz) con los resultados del EEG y la RMN, se refleja muy baja concordancia entre estos estudios.

Tabla 29. Concordancia entre los resultados de la onda P-300 y la RMN.

		Latencia de P-300 en Pz.			Significación
		Normal	Anormal	Total	p: 0,89
					OR: 1,11
					IC 95%: 0,18-7,05
RMN	Normal	4	3	7	
	Anormal	30	25	55	
	Total	34	28	62	

La presencia de alteraciones inmunológicas y bioquímicas en el LCR alcanzó un 86,3 % de los casos estudiados, muy semejante a otros estudios (*LaGanke y col., 2000; Cabrera-Gómez 2000; Whitaker, 2001.*); dichas anomalías se relacionaron de

manera significativa (prueba exacta de Fisher  $p= 0,05$ ) con las alteraciones de la P-300 (Tabla 30).

Tabla 30. Concordancia entre los resultados de la onda P-300 y el LCR.

		Latencia de P-300 en Pz			Significación
		Normal	Anormal	Total	p: 0,05
					OR: 3,88
					IC 95%: 0,78-21,39
LCR	Normal	11	3	14	
	Anormal	17	18	35	
	Total	28	21	49	

Como se puede apreciar en los gráficos 8-10 (Chi-cuadrado de Pearson) y en las tablas 31-34 existe una pobre concordancia en nuestros pacientes entre los resultados de la onda P-300 y las alteraciones de los PEM y del EEG.

# Concordancia entre los resultados de

la P 300 y el Potencial Evocado Visual

# Concordancia entre los resultados de

# la onda P300 y el Potencial Somatosensorial.

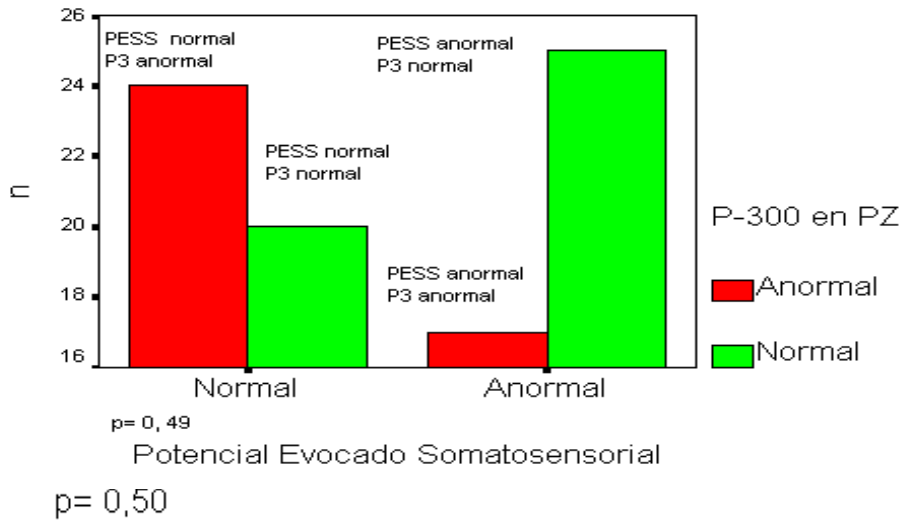
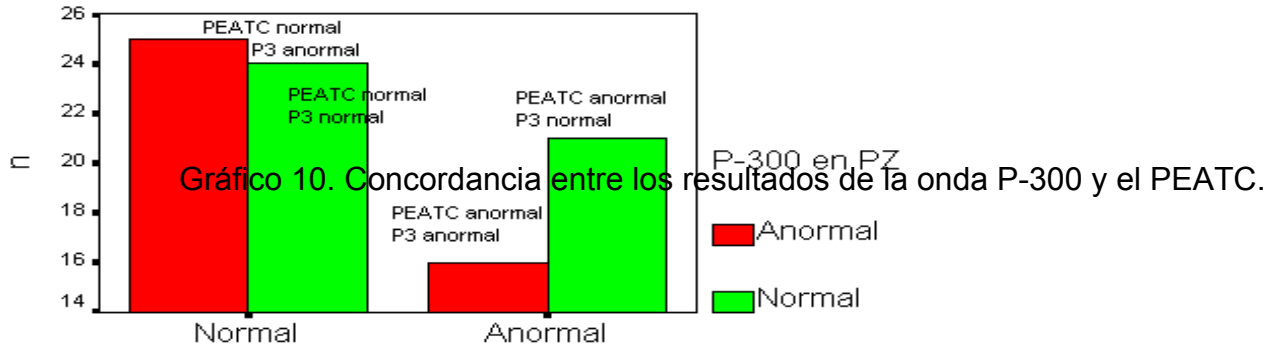


Gráfico 8. Concordancia entre los resultados de la onda P-300 y el Potencial Evocado Visual.

Gráfico 9. Concordancia entre los resultados de la onda P-300 y el PESS.

## Concordancia entre los resultados de la onda P300 y el PEATC.



Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral

$p = 0,47$

Tabla 31. Concordancia entre las diferentes alteraciones del PEATC y los resultados de la onda P-300 en pacientes con EM clínica definida.

		Resultados de P-300 en Oz y Pz		Total
		Normal	Anormal	
Resultados del PEATC	Normal	25	24	49
	Prolongación I-V	5	7	12
	Prolongación I-III	4	4	8

	prolongación III- V	5	6	11
	Disminución o Aus. V	5	5	10
Total	p= 0,96	44	42	86

Tabla 32. Concordancia entre las diferentes alteraciones del PESS y los resultados de la onda P-300 en pacientes con EM clínica definida.

		Resultados de P-300 en Oz y Pz		Total
		Normal	Anormal	
Resultados del PESS	normal	22	22	44
	Ausencia de respuesta	1	1	2
	Prolongación unilateral	4	4	8
	Prolongación bilateral	17	15	32



Total	p= 0,79	44	42	86
-------	---------	----	----	----

Tabla 33. Concordancia entre las diferentes alteraciones del PEV y los resultados de la onda P-300 en pacientes con EM clínica definida.

		Resultados de P-300 en Oz y Pz		Total
		Normal	Anormal	
Resultados del PEV	Normal	22	19	41
Total				
	Diferencia interocular	7	6	13
	Prolongación unilateral	3	3	6
	Prolongación bilateral	12	14	26
	p= 0,56	44	42	86

Tabla 34. Concordancia entre las diferentes alteraciones del EEG y los resultados de la onda P-300 en pacientes con EM clínica definida.

		Resultados de P- 300 en Pz y Oz		Total
		Normal	Anormal	

Inspección del EEG	Normal	18	17	35
	Paroxismos	15	17	32
	Actividad lenta	6	5	11
	Paroxismos + actividad lenta	5	3	8
	Total	p= 0,75	44	42

En las Tablas 35-37 observamos la pobre concordancia entre los resultados de los diferentes tests neuropsicológicos y los resultados de la P300.

Tabla 35. Relación entre los resultados de la P-300 y el examen neuropsicológico de Luria en los pacientes con EM.

		Latencia de Pz			Significación
		Normal	Anormal	Total	
Examen Neuropsicológico De Luria	Normal	19	14	33	P: 0,47
	Anormal	3	4	7	OR: 1,81
	Total	22	18	40	IC 95%: 0,27-12,5

Tabla 36. Relación entre los resultados de la P-300 y el examen neuropsicológico de Benton en los pacientes con EM.

		Latencia de Pz			Significación
		Normal	Anormal	Total	
Examen De Benton	Normal	14	11	25	p: 0,86
	Anormal	8	7	15	OR: 1,11
	Total	22	18	40	IC 95%: 0,25- 4,87

Tabla 37. Relación entre los resultados de la P-300 y el examen neuropsicológico de WAIS en los pacientes con EM.

		Latencia de Pz			Significación
		Normal	Anormal	Total	
<u>Test</u> De WAIS	Normal	15	12	27	P: 0,91
	Anormal	7	6	13	OR: 1,07
	Total	22	18	40	IC 95%: 0,23- 4,93

Por último, parece ser que la presencia y el grado de deterioro cognitivo asociado a la EM, es dependiente de la duración de la enfermedad (prueba de Kruskal-Wallis) e independiente del curso clínico y discapacidad física (Chi-cuadrado de Pearson) ver Tablas 38-41 y figuras 3-7.

Tabla 38. Relación entre los resultados de la P-300 y la Escala EDSS de Kurtzke.

		Latencia de Pz			Significación
		Normal	Anormal	Total	
Escala <u>EDSS</u> De Kurtzke	Normal	20	16	36	P: 0,8
	Anormal	2	2	4	OR: 1,25
	Total	22	18	40	IC 95%: 0,10- 14,4

Tabla 39. Relación entre los resultados de la P-300 y la escala Clinical Steps en los pacientes con EM.

		Latencia de Pz			Significación
		Normal	Anormal	Total	
Escala <u>Clinical</u> <u>Steps</u>	Normal	20	17	37	P: 0,6
	Anormal	2	1	3	OR: 0,58
	Total	22	18	40	IC 95%: 0,04- 7,07

Tabla 40. Relación entre los valores promedios de la latencia de la P-300 en Pz y el

tiempo de evolución en los pacientes con EM.

<b>Latencia de P-300 3n Pz (milisegundos)</b>			
Tiempo de evolución	N	Media	Desviación Típica
Menos de 2 años	8	409,50	56,61
3-6 años	34	415,76	66,12
7-9 años	14	417,42	61,26
10-17 años	23	488,00	94,55
Más de 18 años	7	463,42	57,98
p			0,01

Tabla 41. Relación entre los valores promedios de la latencia (milisegundos) de la P-300 en Oz y el tiempo de evolución en los pacientes con EM.

<b>Latencia de P-300 en Oz (milisegundos)</b>			
Tiempo de evolución	N	Media	Desviación Típica
Menos de 2 años	8	416, 50	63,08
3-6 años	34	417,64	72,02
7-9 años	14	427,69	61,65
10-17 años	23	501, 56	109,11
Más de 18 años	7	440,57	92,27
p			0.02

GRAN POTENCIAL PROMEDIO

P300

CONTROLES N = 12  
↑ 372 ms

E. MÚLTIPLE N = 12  
evolución = 6 a 9 años

Figura 3. Gran potencial promedio de las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4, de las respuestas evocadas a estímulos infrecuentes en pacientes con EM de menos de 2 años de evolución. Observar que no existen diferencias en latencias y amplitudes para todas las derivaciones en comparación con el grupo control.

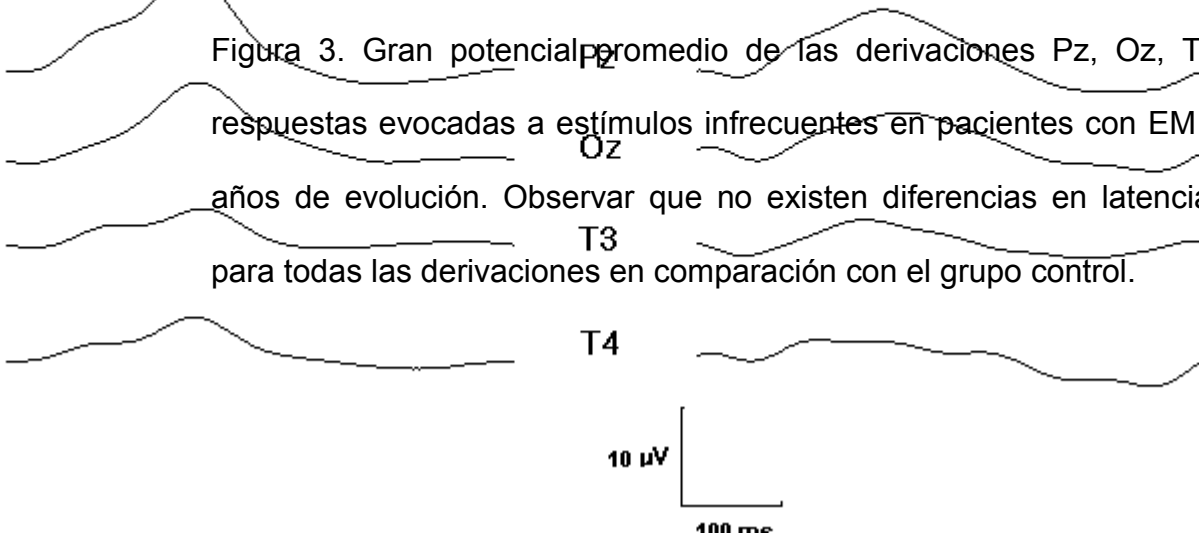


Figura 4. Gran potencial promedio de las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4, de las respuestas evocadas a estímulos infrecuentes en pacientes con EM de menos de 6 años de evolución. Observar las diferencias en latencias y amplitudes para todas las derivaciones en comparación con el grupo control.

Figura 5. Gran potencial promedio de las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4, de las respuestas evocadas a estímulos infrecuentes en pacientes con EM de 6 a 9 años de evolución. Observar las diferencias en latencias y amplitudes además de la pérdida

CONTROLES N = 6

E. MÚLTIPLE N = 6

evolución = más de 18 años

NEUROFISIOLOGIA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

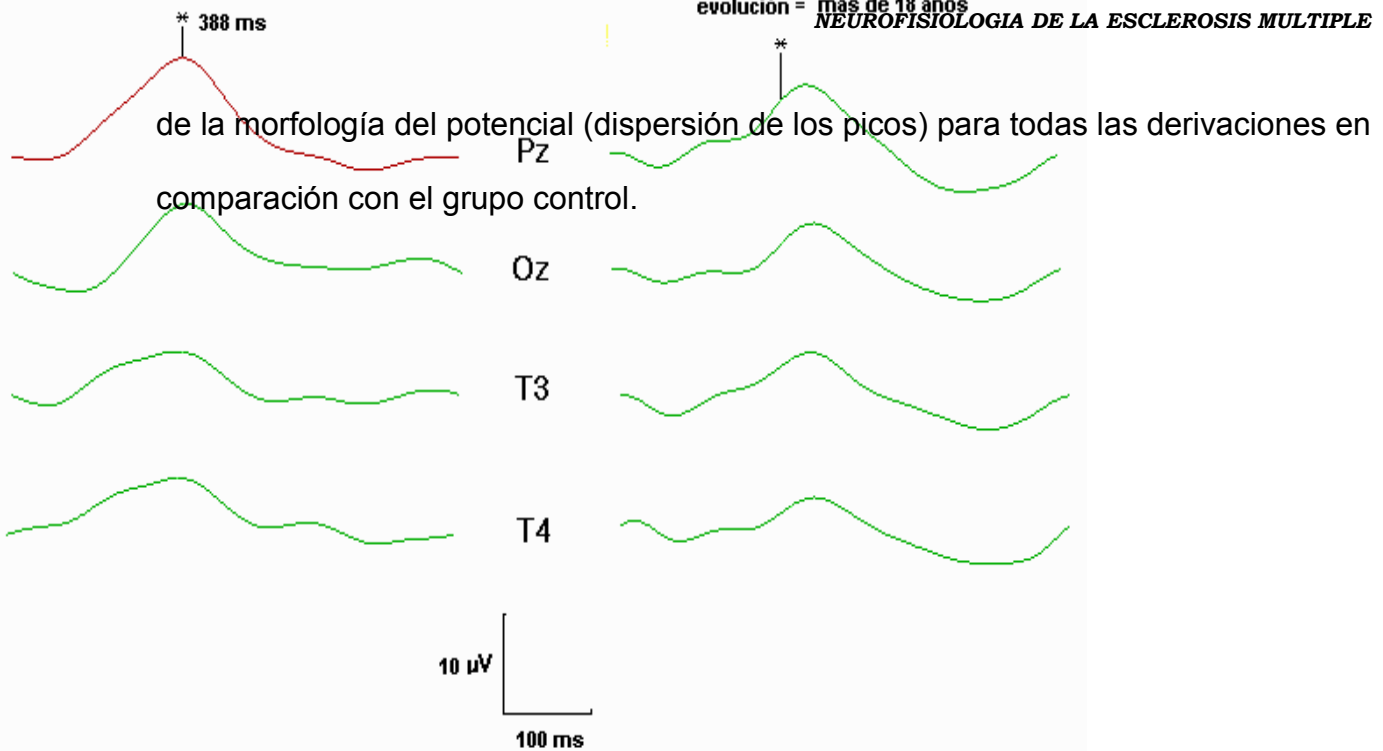


Figura 6. Gran potencial promedio de las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4, de las respuestas evocadas a estímulos infrecuentes en pacientes con EM de 10 a 17 años de evolución. Observar las diferencias en latencias y amplitudes para todas las derivaciones en comparación con el grupo control



Figura 7. Gran potencial promedio de las derivaciones Pz, Oz, T3 y T4, de las respuestas evocadas a estímulos infrecuentes en pacientes con EM de 18 años de evolución. Observar las diferencias en latencias y amplitudes para todas las derivaciones en comparación con el grupo control.

## **CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN**

Como aparece en las tablas (11, 12) en nuestra serie de casos se corrobora el hecho de que la EM constituye la causa más común de incapacidad neurológica no traumática que afecta a individuos jóvenes (38, 95 años, promedio de edad de nuestros pacientes), presentando un franco predominio del sexo femenino (3/1, en nuestro estudio). No se conoce una explicación convincente para esta mayor frecuencia de la EM en mujeres, como ocurre también en otras enfermedades autoinmunes (*McDonald, 2001*), se ha especulado que se debe a una interacción entre factores hormonales y la inmunidad, o que tenga relación con la preponderancia de ciertos alelos HLA en la población femenina, como es el DR 2 (*Compston A, 1998*).

### **5.1. Alteraciones de los PEM.**

#### **5.1.1. Alteraciones del PEV.**

Como ya habíamos comentado la P100 representa la culminación de una serie de

eventos neurológicos que se inician con los potenciales que se propagan a lo largo del nervio óptico, del quiasma, del tracto óptico y del cuerpo geniculado lateral y que a través de las radiaciones ópticas atraviesan directamente la materia blanca periventricular, hasta alcanzar la corteza occipital.

Como en la EM, la lesión puede ocurrir en uno o varios niveles a lo largo de esta vía, afectando no sólo el nervio óptico sino también el tracto y sobre todo la sustancia blanca periventricular, esto justifica las frecuentes alteraciones que estos potenciales muestran en esta enfermedad (*Nuwer, 2001*).

Las alteraciones más frecuentes encontradas (tabla 13) fueron la prolongación bilateral de la latencia de P100 y la presencia de diferencia interocular mayor de cinco ms, hallazgo éste que usualmente se corresponde con el diagnóstico de EM, por supuesto no patognomónico de la enfermedad (*Gronseth y Ashman, 2000; Nuwer, 2001*). La presencia de una diferencia interocular significativa sugiere un trastorno en la conducción de nervio óptico (placas de desmielinización en esta localización); con frecuencia también ocurre desmielinización bilateral y simétrica, que se traduce en prolongación bilateral de la latencia de P100 (*Nuwer, 2001*).

### **5.1.2. Alteraciones del PESS.**

Por su parte los PESS constituyen la traducción de los potenciales eléctricos que viajan más rostralmente por los tractos y núcleos del sistema nervioso central (cordón posterior, lemnisco medial y cápsula interna). Sus alteraciones en la EM se

describen en porcentos inferiores, pero muy cercanos, a las alteraciones de los PEV, cuestión esta que se corrobora en nuestra serie (tablas 13 y 14); sin embargo, debemos tomar en cuenta que una gran variedad de alteraciones neurológicas pueden también afectar los PESS, entre ellas: las deficiencias de vitamina B12, las lesiones focales por isquemia, tumores, mielopatía asociada con espondilosis, etc. (Nuwer y col., 1994), debemos entonces sugerir que a pesar de su importante contribución en el diagnóstico de la EM, (gran sensibilidad para detectar alteraciones de médula espinal), sus resultados deben ser integrados con otras informaciones clínicas.

### **5.1.3. Alteraciones del PEATC.**

Como se pudo apreciar en la tabla 15 el porcentaje de alteraciones del PEATC apareció inferior al de los estudios anteriores, resultados estos que coinciden con varios reportes, resumidos y publicados por Nuwer (2001). Esta disminución de la positividad debe estar determinada por el hecho de que estos potenciales sólo son capaces de detectar las lesiones localizadas en las vías del Tallo Cerebral (TC), es decir, no detectan lesiones por encima del tálamo, cuestión esta obviamente relacionada con la localización de los generadores de sus componentes comentadas en el capítulo 1. Esto justifica además los múltiples reportes que afirman que los PEATC resultan ser más sensibles que la RMN en la detección de lesiones pontinas. (Comi y col., 1989; Nuwer, 2001).

Por otra parte, en ninguno de nuestros pacientes encontramos alteraciones de la

onda I de los PEATC, sino prolongaciones de las latencias de algunas de las siguientes ondas, indicando objetivamente la presencia de una lesión en el Tallo Cerebral por debajo del mesencéfalo y si sumamos además el hecho que 12 de 37 pacientes (32, 43 %) con anormalidad de estos estudios, no tenían historia ni signos de lesión del Tallo Cerebral podemos concluir que este resultado representa por tanto la detección de lesiones clínicas silentes en nuestros pacientes.

Con los resultados obtenidos en nuestro trabajo se confirma que en nuestro país los PEM también ofrecen una notable contribución en el diagnóstico y seguimiento de la EM, y por tanto, opinamos que los nuevos criterios para el diagnóstico de la enfermedad propuestos por McDonald y colaboradores (2001), adolecen de considerar todas las posibilidades diagnósticas de estos; sobre todo para el estudio de la forma clínica evolutiva PP, donde sólo proponen el estudio mediante los PEV sin tener en cuenta por ejemplo, la utilidad diagnóstica de los PESS. En segundo lugar estos investigadores al utilizar solamente como criterio diagnóstico de la enfermedad la prolongación de la latencia de la P100 y exigir la conservación de la morfología de la respuesta, estarían evaluando solo el daño mielínico que se produce en la misma, sin tomar en cuenta la posterior afectación axonal ni el estado de atrofia que se producen durante el curso evolutivo de la misma, cuestiones estas que sin duda alguna afectarían la morfología de estas respuestas. Por último, en el caso particular de nuestro país consideramos que estos criterios diagnósticos serían insuficientes además, si tomamos en cuenta que a diferencia de otros países la forma clínica evolutiva PP ocupa el segundo lugar en frecuencia de presentación.

Por otra parte, el subcomité para la evaluación de la calidad de los registros con PEM de la Academia Americana de Neurología (*Gronseth y Ashman, 2000*) plantea que son varias las razones para usar los PEM en la EM, más allá de buscar simplemente las lesiones silentes, y se refieren a que: a) los PEM pueden ayudar a localizar las lesiones, b) pueden confirmar lesiones ambiguas o la base orgánica de síntomas clínicos, y c) puede hacer pensar en la desmielinización como la causa de lesiones sospechosas; además de complementar los resultados de la RMN (que evalúa la anatomía); al evaluar los PEM la fisiología de estos sistemas hacen que cada cual ocupe su propio lugar en la evaluación y diagnóstico de la enfermedad. (*Nuwer, 2001*).

No queremos dejar de comentar las diferencias, en ocasiones significativas, en cuanto a los resultados de los PEM y las formas clínicas evolutivas de la enfermedad (tablas 16-18), así como los importantes valores de sensibilidad que se reportan incluso con relación a la RMN de cada uno de los PEM, en específico, en la vía sensorial que estudian. Esto nos hace proponer que para establecer el diagnóstico de EM no siempre resulta necesario realizar la batería completa de PEM. El beneficio de su aplicación en el diagnóstico y manejo de la EM depende del conocimiento que se tenga de cómo esta enfermedad puede comprometer la anatomía y fisiología de las vías y estructuras de sus generadores que, por cierto, debido a que aún se mantienen muchos puntos oscuros en el conocimiento estos mecanismos así como de la significación de las alteraciones de los mismos; su uso debe ser valorado en el contexto del cuadro clínico de cada paciente siguiendo una secuencia lógica y

valorando individualmente sus resultados.

Creemos útil añadir que las frecuentes alteraciones de los PEM y en especial las de los PESS dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad (gráficos 3-5) se corresponden además con las evidencias no sólo del daño miélnico, sino también de la lesión axonal que se produce en esta enfermedad.

*Bjartmar y Trapp (2001)*, han demostrado mediante técnicas de inmunocitoquímica, que en lesiones agudas de EM existe un depósito de la proteína precursora de amiloide (APP); la cual se encuentra en las neuronas y es transportada a través del axón por transporte rápido. Cuando se lesiona el axón, por tanto el citoesqueleto, posiblemente por entrada de  $Ca^{++}$ , se produce una interrupción del flujo axonal y acumulación de organelas. La APP no se detecta en condiciones normales y su detección por éste método representa el acúmulo de la misma por fallo del transporte axonal.

Así también *Trapp y cols (1998)* mediante estudios de inmunocitoquímica y de microscopía confocal han demostrado además que existe un daño estructural del axón con degeneración walleriana, en las lesiones desmielinizadas. Estos autores especulan que éste daño axonal es el resultado de la actividad inflamatoria en la placa de desmielinización, apoyando así en la teoría clásica que enfatiza el daño primario de la mielina.

La interpretación de estos dos trabajos es distinta, así en el primero se demuestra un

daño fundamentalmente funcional, aunque también estructural del axón, mientras que en el segundo el daño es estructural.

Aparte de estos dos estudios de carácter patológico, existe una aproximación más al daño axonal agudo: Los Estudios de RM por espectroscopia por emisión de protones (MRS), técnica que permite la detección de determinados elementos (colina, grupos aspartato- N-acetil-aspartato (NAA), creatinina, ácido láctico), que indican la estructura de una "zona de interés". De los diferentes compuestos analizados el NAA es una sustancia que se encuentra en la neurona, en el precursor de la oligodendroglia y en el macrófago, debido a que las cantidades en estos dos elementos son muy bajas, se considera que el NAA es un marcador de la neurona.

En pacientes con EM ha quedado demostrado una marcada reducción de NAA en las placas desmielinizadas, lo cual era interpretado como daño axonal en el interior de las mismas, existiendo además una fuerte correlación entre el daño axonal medido por la reducción de NAA, y la progresión de la enfermedad (*Bjartmar y Trapp, 2001*). Estos hechos se pueden interpretar como la existencia de lesiones tanto axonales como de sustancia blanca, sin poderse concretar que existe primero.

**Aún más, consideramos de importancia para la interpretación adecuada de las alteraciones de los PEM en la EM tener en cuenta la alteración funcional (eléctrica) del axón que subyace en estos pacientes.**

Ha sido demostrado que el LCR de los pacientes afectados de EM inhibe las corrientes

de sodio, ésta inhibición trae como consecuencia la hiperpolarización del axolema y la producción de un bloqueo de la conducción del estímulo nervioso (*Waxman, 2001*).

**Este daño axonal precoz parece jugar un importante papel en la inmunopatogenia de la EM.** Ha quedado demostrada la integridad estructural de la BHE en fases precoces de la enfermedad, donde existe además un daño axonal, a la vez que una activación de la microglia, y de los linfocitos B, ocurriendo la alteración estructural de la BHE más tardíamente, y cuando se produce entonces aparecen los linfocitos T (*Bjartmar y Trapp, 2001*). Estos mismos autores demuestran que la localización de las lesiones y la cadena de acontecimientos se produce desde el LCR, a través de los espacios subaracnoideos, por difusión de alguna sustancia que actuaría desencadenando una respuesta inmune.

Ha quedado demostrado además la estrecha relación existente entre la mielinización y el bloqueo de los canales de  $K^+$ , donde la inhibición eléctrica actúa inhibiendo a los astrocitos, lo que impide la proliferación correcta de los precursores del oligodendrocito (*Waxman, 2001*).

Parece entonces que la activación eléctrica y el estado de los canales iónicos en el axolema y en las diferentes porciones del axón son necesarios para que se lleve a cabo la mielinización adecuada del axón, por lo que se puede desprender que si existe un daño axonal, ésta va a estar alterada.

**En resumen,** en cuanto al estudio del axón propiamente, queda suficientemente



demostrado que la alteración del mismo es un hecho precoz y relevante, posiblemente determinante, en la patogenia de la EM por: a) por su papel en el mantenimiento normal de la inmunidad en el SNC, b) por ser necesaria su lesión para que se establezca un espacio inmunológico apropiado para que tenga lugar la respuesta inflamatoria frente a la mielina y c) por su estrecha relación con la producción y el mantenimiento de la misma.

Todo lo anterior queda reflejado en las frecuentes alteraciones que encontramos en los PEM y apoya la utilidad de los mismos no sólo para el diagnóstico de la enfermedad sino también para el seguimiento clínico y terapéutico de estos pacientes.

## **5.2. Alteraciones del EEG.**

Resulta conocida la presencia de actividad paroxística en el EEG de sujetos sanos y las estadísticas muestran la incidencia de un 15-18 % de alteraciones en sujetos sanos, dependientes fundamentalmente de actividad irritativa (*Niedermeyer, 1999*). En nuestro trabajo tenemos además la observación empírica de este fenómeno en registros efectuados en investigaciones previas (*Casanova MF y col., 1997, 1999*).

Por lo tanto, nos encontramos ante el hecho de que en nuestro estudio (tabla 19) los sujetos considerados como controles (funcionalmente sanos) presentan EEG patológicos en un porcentaje más elevado que lo descrito en la literatura; la cuestión sería inferir si los cambios del EEG son o no dependientes de alteraciones

patológicas del SNC de estos sujetos estudiados, alteraciones éstas no tomadas en cuenta en los criterios de selección utilizados. Es posible, que con nuestro método de exclusión se pudieron escapar elementos clínicos presentes en los mismos. Lo cierto es que se trataban de sujetos que no padecían EM, constituyendo sin dudas, un grupo control.

También resulta una realidad el que no deben hacerse instrumentos clínicos demasiados exhaustivos a estos fines porque esto incrementaría excesivamente el número de sujetos controles a estudiar y aumentaría la posibilidad de hacer impracticable el estudio.

Por otra parte, el hecho de que los registros electroencefalográficos fueran realizados mediante análisis digital de las señales permite que se incremente la sensibilidad del examen, consideramos esta cuestión como otra de las causas que podría estar influyendo en estos resultados.

Llama la atención además (tabla 20) que tanto la actividad paroxística como la actividad lenta detectada en los registros de los enfermos se localizaba hacia las regiones anterolaterales y prácticamente de forma simétrica. Esto pudiera tener relación con lo que hacíamos referencia en el capítulo 1 acerca de la atrofia del cuerpo calloso que se observa en pacientes con EM, que incluso puede llegar a interrumpir las conexiones entre los lóbulos frontales y las estructuras subcorticales. Estas alteraciones morfológicas en las regiones anteriores del encéfalo pudieran traducirse funcionalmente mediante registros electroencefalográficos más alterados

en dichas regiones.

De igual manera, la alta frecuencia de alteraciones electroencefalográficas encontrada en nuestra serie de estudio avala recientes publicaciones que reportan la también afectación de la sustancia gris en la EM (*Kidd y col., 1999; Peterson y col., 2000*). Los estudios imagenológicos reportan que dichas alteraciones resultan menos visibles que las lesiones en la sustancia blanca cuando se utilizan imágenes convencionales de T2, pero que los estudios de RMN con gadolinio producen un evidente incremento en la detección de las mismas. (*Bjartmar y Trapp, 2001*).

Por otra parte estudios post mortem de cerebros de pacientes con EM utilizando técnicas de histoquímica y microscopía electrónica han descrito además las características histológicas de dichas lesiones en la sustancia gris, así como las diferencias de las lesiones inflamatorias entre ambas sustancias cerebrales. Los investigadores describen que las lesiones de la sustancia gris contienen pocas células inflamatorias, ningún daño perivascular y el hallazgo fundamental lo constituye la presencia de microglías reactivas; mientras que las lesiones inflamatorias de la sustancia blanca contienen numerosos linfocitos, macrófagos y células perivasculares. Las lesiones corticales muestran daño tanto dendrítico como axonal (*Bjartmar y Trapp, 2001*).

Estos investigadores infieren, que tanto la lesión en las neuronas corticales como las lesiones subcorticales pueden proporcionar la correlación biológica de la disfunción cognitiva de los pacientes con EM y que el mayor conocimiento de los mecanismos

de las lesiones neuronales corticales contribuirá sin dudas a comprender la importancia funcional de tales lesiones.

Por último, en nuestro estudio encontramos además una concordancia significativa entre las alteraciones de la P-40 (potencial cortical) y los resultados del EEG (tabla 22), esto pudiera justificar también lo anteriormente comentado: el daño que produce la EM trasciende las vías nerviosas y afecta las neuronas. Debemos aclarar que esta concordancia no resultó significativa al analizar las alteraciones del PEV (tabla 21) ni las del PEATC (tabla 23), aunque en este último caso las respuestas son subcorticales y pudiera justificar la correspondencia no significativa. Por su parte al analizar los resultados del PEV y el EEG nos llama la atención que las mayores alteraciones del EEG se localizan en regiones anteriores y que la P100 es una respuesta cortical occipital, pudiéramos inferir que en nuestros pacientes existe una mayor alteración de la sustancia gris cortical de las regiones más anteriores, dado por las alteraciones del EEG ya discutidas y su correspondencia con las alteraciones del PESS (respuesta cortical de regiones centrales).

En resumen, si consideramos: a) las alteraciones significativas del EEG de nuestros pacientes con EM, b) las recientes evidencias imagenológicas y neuropatológicas de lesiones en la sustancia gris en pacientes con esta enfermedad y c) que el EEG constituye precisamente el registro espontáneo de la actividad eléctrica, de los potenciales postsinápticos que se originan en las neuronas piramidales de la V capa de la corteza cerebral y que por demás es una herramienta diagnóstica con mejores

posibilidades de aplicación, creemos entonces que en los nuevos proyectos de investigación que sobre EM se realicen en nuestro país, valdría la pena profundizar en la caracterización (cualitativa y cuantitativamente) de este examen, así como en su utilidad diagnóstica como indicador funcional de las afectaciones de la corteza cerebral y de manera indirecta de los trastornos cognitivos.

### **5.3. Análisis de la Onda P-300.**

Como ya hemos referido, en el estudio de la onda P-300 usualmente se analizan dos parámetros: la latencia y la amplitud del pico o meseta de la onda. Se ha sugerido que la latencia representa la velocidad de procesamiento de la información mientras que su amplitud está relacionada con la cantidad de atención concentrada por el estímulo que la provoca y que parece gobernar su amplitud de manera directa (*Polich 1993, 1998a*). Este mismo autor insiste en que la amplitud está muy relacionada a los procesos de la memoria y que es muy probable que estos efectos estén reflejando las operaciones cognitivas más fundamentales producidas para ubicar la fuente de atención cuando un estímulo dado es procesado para su utilización subsecuente.

Cuando analizamos la tabla 24, gráficos 6 y 7 y la figura 2 podemos inferir que las funciones cognitivas mas frecuentemente afectadas en la EM son: la atención mantenida, la fluidez verbal, el razonamiento abstracto, la percepción visuoespacial, la resolución de problemas y la formación de conceptos (*Comi y Martinelli, 1998; Boringa y col., 2001*); ya que la mayorías de estas funciones necesitan ser utilizadas

en la ejecución del paradigma que provoca la P-300.

Al estudiar las diferencias entre los sexos en los grupos control y enfermos en cuanto a latencia y amplitud de la onda P-300 (Tablas 25-28) no encontramos diferencias significativas; podríamos concluir entonces, que en nuestro grupo control y en nuestra serie de casos el sexo no influye de manera significativa en la generación del potencial P300. Otros autores también han intentado correlacionar el deterioro cognitivo en los pacientes con EM con otros datos biológicos y sociológicos (edad, sexo, cociente intelectual y nivel cultural), sin encontrar asociación significativa entre ellos. (*Foong y col., 1998; Cutajar y col., 2000; Pan y col., 2001*).

Como se aprecia en la tabla 29, la concordancia entre los resultados de la onda P-300, el EEG y la RMN es muy baja. A pesar de que se han intentado relacionar las diversas lesiones que produce la enfermedad, visualizadas y medidas mediante la RM cerebral, con el déficit de las diferentes funciones intelectuales y los resultados distan mucho de ser concluyentes. La correlación RM - anatomía tampoco es exacta; se citan imágenes patológicas en la RM que no se acompañan de alteración anatomopatológica, y fallos en la sensibilidad de la RMN en detectar lesiones posteriormente documentadas en autopsias. (*De Castro y col., 1996*).

Por otra parte, parece ser que las lesiones en áreas subcorticales tienen mayor repercusión al interrumpir las largas conexiones interhemisféricas entre las áreas asociativas; sin embargo, la correlación entre los hallazgos en RM y el deterioro cognitivo no es estricta, debido probablemente a la existencia de alteraciones

anatomopatológicas que afectan al cerebro y son todavía indetectables con las técnicas convencionales de RM; por tanto, no es posible deducir el grado de deterioro cognitivo por el simple examen de la imagen cerebral. Se han descrito pacientes cuyo deterioro es mayor que el que podría esperarse por lesiones presentes en la RM, así como encontrarse lesiones en la RM clínicamente silentes, como las encontradas por Jacobs y col. (1986) en su estudio.

En la actualidad con la introducción de marcadores imagenológicos estructurales y funcionales de daño cerebral (atrofia cerebral, tamaño del III ventrículo, diámetro de la médula cervical, lesiones hipotensas en secuencias ponderadas en T1) ha ido mejorando la correlación entre el grado de discapacidad y la neuroimagen. (Foong y col., 1998; Porcel y col., 1999).

Aún más, son varios los artículos que insisten sobre la necesidad de optimizar los estudios de RMN, concluyendo que es conveniente una dosis triple de contraste endovenoso (gadolinio), un grosor de corte menor y un aparato de muy alta resolución (4 Teslas) para visualizar mejor las lesiones desmielinizantes. (Fischer, 2001).

Por último, debemos tener en cuenta las características específicas de los exámenes utilizados en nuestro trabajo, los estudios electrofisiológicos (EEG y P-300) evaluando procesos funcionales, mientras que con los estudios imagenológicos evaluamos procesos de base orgánica o estáticos.

Como aparecen en la tabla 30, las alteraciones en el LCR se relacionaron significativamente con las alteraciones de la P-300. Aunque no encontramos reportes al respecto, sí conocemos trabajos que plantean que no parece haber relación entre los cambios del LCR y anomalías en algún tipo específico de los PEM; sin embargo agregan que cuando ambos estudios resultan anormales predicen en gran escala que el paciente sufrirá un deterioro progresivo en el tiempo, mientras que los pacientes con los resultados normales en algunos de los PEM y en los estudios de LCR resulta más probable que permanezcan estables durante largos años. (Nuwer, 2001).

Por otra parte, creemos importante comentar el trabajo de Köller y col. (1996) que demuestra que el LCR de los pacientes afectados de EM inhibe las corrientes de  $\text{Na}^{++}$  y que esta inhibición trae como consecuencia la hiperpolarización del axolema y la producción de un bloqueo de la conducción del estímulo nervioso. Estos autores demostraron además, que éste fenómeno no era debido a citocinas, apuntando la posibilidad de que una proteína termosensible fuese la causante de éste bloqueo de la conducción. Estudiaron entonces 15 pacientes afectados y 12 controles, no pudieron encontrar relación con el tipo de EM o la actividad de la misma, pero sí con los niveles de síntesis intratecal de IgG, estableciendo una relación entre el proceso inmunológico intratecal y la actividad bloqueante axonal.

Sería entonces importante poder determinar en estudios posteriores y con mayor número de pacientes si en realidad las alteraciones cognitivas detectadas mediante



PREs y las alteraciones del LCR predicen en alguna medida el curso evolutivo de la enfermedad.

En cuanto a la no correspondencia entre los resultados de los PEM con la onda P300 (gráficos 8-10 y tablas 31-33), creemos importante señalar que era nuestra hipótesis de trabajo en este caso, partiendo del supuesto que los PEM, por pertenecer a los potenciales de corta y mediana latencia, están asociados a diferentes aspectos de las características y/o atributos físicos de los estímulos, relacionados además con la actividad derivada de sitios lejanos a los de registro; es decir, con las señales que se originan en las vías sensoriales (receptores, médula espinal, tallo cerebral y en las propias células de las cortezas sensoriales primarias: visual y somestésica), donde se reflejan y registran estas ondas.

A estos componentes también se les denominan con los nombres de potenciales exógenos, y están muy vinculados con la integridad funcional de una vía sensorial dada. Sin embargo, no nos pueden dar garantías de que la información sensorial que viaja por esa vía está siendo utilizada adecuadamente por otras estructuras del SNC; debido a esto se pueden registrar potenciales evocados normales del tallo cerebral en pacientes comatosos; por lo tanto, aunque nos indican que la anatomía y función de un sistema aferente sensorial están intactas, un déficit en otras estructuras nerviosas, puede estar haciendo que la entrada sensorial sea totalmente inefectiva.

Los componentes más tardíos están relacionados con otros aspectos, que son relativamente independientes de los atributos físicos de los estímulos. Tienen cierto

vínculo con la actividad mental y un estímulo o su ausencia puede provocar la aparición de los mismos. Se les denominan potenciales endógenos, cognitivos o relacionados a eventos, y es el caso de la onda P-300. Por lo tanto, no tiene que existir una necesaria correspondencia entre las alteraciones de las vías sensoriales evaluadas por los potenciales exógenos (PEM) y las alteraciones de otros aspectos vinculados con la actividad mental, evaluada por la P-300.

Cuando analizamos la tabla 34 observamos que no existió una correspondencia significativa en cuanto a las alteraciones del EEG y los resultados de la P-300, pensamos que con un análisis cuantitativo de los registros electroencefalográficos, no realizado en nuestro estudio, aumentaría la correspondencia entre estos dos exámenes que evalúan la actividad eléctrica cortical.

Cuando analizamos las tablas 35-37 observamos la pobre concordancia entre los resultados de la onda P-300 y los estudios neuropsicológicos, pensamos que estos hallazgos deben ser consecuencia: primero, del patrón del deterioro cognitivo en la EM, el cual no resulta uniforme. En las fases iniciales, en general leve y de comienzo insidioso, con gran variabilidad interindividual y dependiente de las alteraciones anatomopatológicas predominantes en las lesiones, así como de su número y localización. En los casos más graves el patrón se comporta como una demencia subcortical (*Comi y Martinelli, 1998*). Segundo; en nuestro estudio no clasificamos la intensidad de la afectación cognitiva en los pacientes y pudiera ser que de la muestra estudiada con exámenes neuropsicológicos (40 pacientes), en muchos casos la

afectación cognitiva fuera ligera y diara como resultado exámenes de P-300 más alterados que los exámenes clínicos.

Tercero, el deterioro cognitivo ligero, puede pasar inadvertido en muchas ocasiones, debido a varios factores: a) puede quedar enmascarado por las limitaciones derivadas de la incapacidad física y las alteraciones del estado de ánimo; b) la función del lenguaje permanece relativamente intacta, lo que se interpreta como indicador de que las funciones superiores permanecen conservadas, y c) muchos exámenes clínicos subestiman el deterioro cognitivo leve.

Debido a esto se reportan diversas baterías de test neuropsicológicos que intentan poner de manifiesto los posibles déficit en un corto espacio y tiempo, sin que aún exista un acuerdo unánime sobre cual sería la batería de pruebas más adecuada en cada momento evolutivo de la enfermedad (*Boringa y col., 2001; Fisk y Archibald, 2001*).

En la tabla 42 aparece la batería diagnóstica propuesta por Rao (1991) para pacientes con EM por el amplio espectro de los aspectos que estudia. Puede observarse que constituyen:

1. Excesivas cantidades de pruebas.
2. Poco accesibles para la atención médica diaria de enfermos con EM en Cuba.
3. La mayoría son pruebas validadas en otros países, con diferentes costumbres, culturas e idiosincrasias.

4. El costo es elevado con un considerable tiempo para su ejecución y evaluación.
5. Son impracticables para aplicarlas a todos los pacientes con EM.

Tabla 42. Batería diagnóstica de trastornos cognitivos para pacientes con Esclerosis Múltiple. (Rao, 1991).

Screening de demencia	<u>Mini-Mental State</u>
Inteligencia verbal	Verbal IQ y <u>subtest de Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS)</u>
Memoria inmediata	<u>Digit Span</u> <u>Brown-Peterson Interference Test</u>
	<u>Buschke Verbal Selective Reminding test.</u>
Memoria reciente	<u>Story Recall Test</u> <u>7/24 Spatial Recall Test</u>
	<u>Controlled Oral Word Association Test (COWAT)</u>
Memoria remota	<u>Test del Presidente</u>
	<u>Wisconsin Card Shorting Test</u>
Razonamiento Abstracto	<u>Booklet Category Test</u> <u>Standard Raven Progressive Matrices</u>
Atención-concentración	<u>Simple versus two-choice Reaction Time</u>

---

	<u>Stemberg Memory Scanning Task</u>
	<u>Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)</u>
	<u>Stroop Color/Word Interference Test</u>
	<u>Oral Comprehension</u>
	<u>Hooper Visual Organization Test</u>
Percepción	<u>Judgment of Line Orientation</u>
Visuoespacial	<u>Facial Recognition</u>

---

Los resultados de las tablas 38-41 y en las figuras 3-7, coinciden con otras series de estudios donde la presencia y el grado de deterioro cognitivo asociado a la EM, es dependiente de la duración de la enfermedad e independiente del curso clínico y discapacidad física (*Fischer, 2001; Honing et al 1992*). Se ha descrito al respecto que la disociación resulta más evidente en pacientes con EM primariamente progresiva, los cuales suelen tener relativamente intacta la actividad mental, a pesar de presentar una discapacidad física severa. (*Comi y col., 1998*). En nuestro estudio a mayor tiempo de evolución, se observan latencias más prolongadas y amplitudes menores del potencial P-300, a partir de los 2 años de evolución de la enfermedad.

#### 5.4. Factibilidad y análisis económico.

Según el Manual de Gerencia de la Calidad de la Oficina sanitaria Panamericana y de la Oficina Regional de la OMS (Gilmore CM y Moraes H, 1996).

Se considera como **Eficacia**:

- Grado al que la atención / intervención para el paciente ha demostrado lograr el resultado deseado / programado.
- Adecuación de una prueba, procedimiento o servicio específico para satisfacer las necesidades del paciente.
- Grado en que la atención / intervención proporcionada es relevante a las necesidades clínicas del paciente, dado el nivel actual de los conocimientos.

#### **Costos de la investigación.**

Análisis del Costo por Pruebas: \$ 17, 12.

Estudio de 86 pacientes: \$1472.32.

Estudio de 78 controles: \$ 1335.36.

Total \_\_\_\_\_ \$ 1335.36

Dado que en nuestro país existe una red nacional de Laboratorios de Neurofisiología Clínica, teniendo en cuenta los aspectos a medir como eficacia y analizando los costos de nuestra investigación consideramos que la estrategia propuesta por nosotros para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EM es factible en el país.

## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.**

1) El PEV constituyó la prueba neurofisiológica de mayor sensibilidad para el

diagnóstico de la EM en pacientes cubanos.

- 2) En los pacientes con formas progresivas de EM, los PESS fueron los de mayor utilidad para el diagnóstico y la evolución clínica.
- 3) El estudio mediante Potenciales Evocados es útil como herramienta complementaria para el diagnóstico y seguimiento de la EM en Cuba, pero su utilización no debe ser rutinaria, sino ajustada a las características particulares de cada caso.
- 4) Las alteraciones del EEG demuestran la afectación de la sustancia gris de la corteza cerebral en enfermos con EM.
- 5) La onda p-300 contribuye de manera eficiente al diagnóstico y seguimiento de los trastornos de la atención y la memoria en enfermos con Esclerosis Múltiple, particularmente 2 años después de su expresión clínica.



## **CAPÍTULO 7. RECOMENDACIONES**

1. Utilizar los PEM para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EM, no como indicación de rutina, sino evaluando el contexto clínico de cada paciente con EM.
2. Estudiar con PEV y PESS a los pacientes con EM, cuando no hayan evidencias, o resulten dudosas, las afectaciones clínicas de los nervios ópticos y de la médula espinal.
3. Profundizar en los estudios del EEG, utilizando análisis cuantitativos, con el objetivo de evaluar la afectación de la corteza cerebral en la EM y establecer correlaciones con el estado clínico del paciente.
4. Sistematizar el estudio de los trastornos de la atención, mediante el uso de la P-300, especialmente en enfermos con más de 2 años de evolución, con el objetivo de diagnosticar tempranamente estas alteraciones.

## CAPÍTULO 8. NOVEDAD CIENTÍFICA DEL TRABAJO

1. Representa el primer estudio sistemático de pacientes con EM estudiado en Cuba mediante registros neurofisiológicos.
2. Contribuye a los conocimientos sobre esta enfermedad en nuestro medio aplicando estudios que no se habían realizado en nuestro país: la utilización de la onda P-300 y el EEG en el diagnóstico de los trastornos de la atención y de la afectación de la corteza cerebral en esta enfermedad.
3. Contribuye a una mejor comprensión de la afectación cognitiva de estos pacientes al relacionar los resultados de la onda P-300 con otros estudios funcionales realizados a los pacientes.
4. Contribuye a la realización de nuevos criterios de normación acerca de la indicación de los estudios neurofisiológicos en la EM.

### DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

### BIBLIOGRAFIA NACIONAL E INTERNACIONAL

#### **Bibliografía con resultados de la Tesis.**

- Caracterización clínica de los pacientes con Esclerosis Múltiple definida en Cuba. Rev Neurol 1998; 26: 723-728.
- Evaluación neurofisiológica en pacientes con esclerosis múltiple clínica definida

con especial referencia al estudio de la onda p300. Rev Neurol 1999; 29: 1134-1137.

- Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. Rev Neurol 2000; 31 (5): 482-493.

**Bibliografía con otros resultados sobre el estudio de pacientes con EM.**

- Tratamiento de la esclerosis múltiple con interferón alfa-2b recombinante. Estudio piloto. Biotecnología Aplicada 1997; 14: 175-180.
- 1999 Interferon alpha 2b recombinant in Multiple Sclerosis: preliminary report. Neurology 1999; 52: S45.008.

**RESUMENES EN PUBLICACIONES DE EVENTOS INTERNACIONALES**

- 1997. Alpha interferon and multiple sclerosis. Pilot Study. J Neurol Sci 1997; 150: S-117. XVI World Congress of Neurology, Buenos Aires, Argentina.
- 1997. Treatment of multiple sclerosis with recombinant interferon alpha-2b . Avances en Biotecnología Moderna 1997; 4: T 9, La Habana.
- 1997. P-300 and Alzheimer's disease. J Neurol Sci 1997; 150: S-18. XVI World Congress of Neurology, Buenos Aires, Argentina.
- 1997 Alpha interferon and multiple sclerosis. J Neurol Sci 1997; 150: S-117. XVI World Congress of Neurology, Buenos Aires, Argentina.

- 1998 Interferon alpha and multiple sclerosis. Avances recientes en Neurología, La Habana.
- 1998 Clinical characteristics of Multiple sclerosis in Cuba. Avances recientes en Neurología, CIMEQ, La Habana.
- 1998 Clinical characteristics of clinical definite Multiple Sclerosis in Cuba. European Journal of Neurology. Abstracts of 3<sup>rd</sup> European Congress of Neurology.
- 1999 Evaluación neurofisiológica en pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida con especial referencia al estudio de la onda P 300. Restauración Neurológica 99, La Habana, pp 88, 1999.
- 1999 Interferon alpha-2b recombinant in Multiple Sclerosis: preliminary report 51<sup>st</sup> Annual Meeting American Academy of Neurology, Toronto, 1999, S45.008.
- 1999. Interferon alpha 2b recombinant in multiple sclerosis. Preliminary report. European Journal of Neurology 1999;6: 52.
- 2000. Multiple Sclerosis in Latinamerica: changing concepts, current status a review. 2d Neurology Conference. Santiago de Cuba, pp 30, 2000.
- 2000. Estado actual y perspectivas de la esclerosis múltiple en Cuba. 2d Neurology Conference. Santiago de Cuba, pp 31, 2000.
- 2000. Evaluación neurofisiológica en pacientes con esclerosis múltiple clínica

definida con especial referencia al estudio de la onda P-300. 2<sup>da</sup> Conferencia de Neurología, Santiago de Cuba, pp 64, 2000.

- Esclerosis múltiple en Cuba. Estado actual y perspectivas. Rev Neurol Argentina 2000; 25 (suppl 3): 9.
- 2000. Manifestaciones atípicas de la esclerosis múltiple. Presentación de casos. Rev Neurol Argentina 2000; 25 (suppl 3): 10.
- 2000. Evaluación neurofisiológica en pacientes con esclerosis múltiple clínica definida con especial referencia al estudio de la onda P-300. Rev Neurol Argentina 2000; 25 (suppl 3): 14.
- Hepatitis B Vaccine and relapse in ADEM recurrent patient. The pros and the cons in demyelinating diseases. Poster. XVII World Congress of Neurology, June 2001, London, United Kingdom.
- 2001 Estudios neurofisiológicos en la esclerosis múltiple. Conferencia. Spanish Track. Annual Meeting Consortium of Multiple Sclerosis Centers. Forth Worth Texas, United States of America, June 2001.
- 2001 Multiple Sclerosis with Peripheral Nervous System Involvement. Poster. XVII World Congress of Neurology, June 2001, London, United Kingdom.
- 2001 Multiple Sclerosis in Cuba. Changing concepts. A review. Poster. XVII World Congress of Neurology, June 2001, London, United Kingdom.

- Multiple Sclerosis in Cuba. Changing concepts. A review. Abstract number 904. XVII World Congress of Neurology, London 2001.

## **CAPÍTULO 9. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.**

1. Amato M.P., Ponziani G. Pracucci G., Bracco L., Siracusa G., Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis; pattern, predictors and impact on everyday life in a 4-year follow-up. Archives of Neurology 1995; 52: 168-172.
2. Anderer, P., Semlitsh, H., and Saletu, B. Multichannel auditory event-related potentials: Effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2, and P300 latencies and amplitudes. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.

- 1997; 99: 458-472.
3. Aquino-Cías J., De Quesada M.E. y Gutierrez, E. La onda P300 provocada por estímulos visuales en adolescentes con psicosis orgánica. *Rev. Hosp. Psiquiat. Habana* 1994; 35:95-100.
  4. Babinski J. Etude anatomique et clinique sur la sclérose en plaques. Paris: Masson, 1885. In *The History of Multiple Sclerosis*. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 1-14.
  5. Bjartmar C and Trapp BD. Axonal Injury in Multiple Sclerosis. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 325-345.
  6. Bauer LO, Hesselbrock VM. P300 decrements in teenagers with conduct problems: implications for substance abuse risk and brain development. *Biol Psychiatry* 1999 15;46(2):263-72.
  7. Beatty WW., Monson N. Memory for temporal order in multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychometric Society* 1991, 29: 10-12.
  8. Beatty WW., Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Test. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1996, 2: 134-140.
  9. Bender S, Schall U, Wolstein J, Grzella I, Zerbin D, Oades RD. A topographic event-related potential follow-up study on prepulse inhibition in first and second episode patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999 22; 90(1):41-53.
  10. Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, et al. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology* 2000; 54: 558-564.
  11. Boose MA, Cranford JL. Auditory event-related potentials in multiple sclerosis. *Am J Otol* 1996; 17: 165-170.
  12. Boringa JB, Lazeron RH, Reulibg IE, Ader HJ, Pfennings L, Lindeboom J et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values

- allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001; 7: 263-267.
13. Brandeis D, van Leeuwen TH, Rubia K, Vitacco D, Steger J, Pascual-Marqui RD, Steinhausen HC. Neuroelectric mapping reveals precursor of stop failures in children with attention deficits. *Behav Brain Res* 1998; 94(1):111-25.
  14. Brown, WS., Marsh, JT., and LaRue, A. Exponential electrophysiological aging: P-300 latency. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1983, 55: 277-285.
  15. Cabrera- Gómez JA, Santana E, Vals O, Casanova M. Alfaro I, González-Quevedo A, Fernández R, Gómez L, Báez M, Rodríguez A, Quevedo L, Cabrera- Núñez JA. Caracterización clínica de pacientes con esclerosis múltiple definida en Cuba. *Rev Neurol* 1998; 26: 723- 728.
  16. Cabrera-Gómez JA, López O. Morbilidad por enfermedades neurológicas en el Servicio de Neurología. Estudio de un quinquenio. *Rev Cub Medicina* 1990; 29: 161- 172.
  17. Cabrera-Gómez JA, López O. Morbilidad por enfermedades neurológicas. Estudio de un quinquenio. *Rev Cub Medicina* 1985; 24: 58-69.
  18. Cabrera-Gómez JA, Manero R. Algunas consideraciones sobre esclerosis múltiple en Latinoamérica. Primera estadística presentada en Cuba. Estudio comparativo. *Rev Cub Medicina* 1975; 14: 487-504.
  19. Cabrera-Gómez JA, Santana E, Echazábal N, Díaz de la Fe A, Casanova M, Gómez L, Báez M, González- Quevedo A, Fernández R, Vals O, Peña A, Rodríguez A, Cabrera-Núñez JA, Moscoso ME, Ruiz M y el Grupo Cooperativo Nacional para el ensayo clínico "Interferón alfa-2b recombinante en la esclerosis múltiple. Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. *Rev Neurol* 2000; 31 (5): 482- 493.
  20. Cabrera-Gómez JA. Esclerosis múltiple en el Caribe. En: *Esclerosis Múltiple: Una mirada Iberoamericana*. Dr. Camilo Arriagada R. y Dr. Jorge Nogales - Gaete Editores, 2002, pp 155-180.



21. Cabrera-Núñez JA, Cabrera-Gómez JA. Programa de enfermería de la clínica de esclerosis múltiple del Hospital Universitario "Dr Gustavo Aldereguía" Cienfuegos, Cuba. *Rev Neurol Argentina* 2000; 25(suppl 3): 11.
22. Carswell R. *Pathological Anatomy: Illustrations of the Elementary Forms of Disease*. London: Longmans, 1838. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 1-14.
23. Casanova MF, Cabrera JA, Aquino JR, Aneiros R. Evaluación electrofisiológica en la enfermedad de Alzheimer. *Rev CENIC* Vol 1997; 28, No 3.
24. Casanova MF, Cabrera JA, Aquino JR, Aneiros R. Evaluación neurofisiológica en pacientes con esclerosis múltiple clínica definida con especial referencia al estudio de la onda p300. *Rev Neurol* 1999; 29: 1134-1137.
25. Celesia, G.G.: *Visual Evoked Responses*. Chap. 1. En: Davis H, Owen JJ (eds.). *Evoked Potential Testing*, Grune & Stratton, 1985.
26. Charcot J.M. *Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpatriere*. London, New Sydenham Society 1873. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 1-14.
27. Charcot J-M. *Histologie de la sclérose en plaques*. *Gaz Hopitaux Paris* 1868; 141: 554-555. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 1-14.
28. Comerchero, MD., and Polich, J. 1998. P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 100: 579-584.
29. Comi G, Martinelli V, Medaglini S et al: Correlation between multimodal

- evoked potentials and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J. Neurol* 1989; 236:4-8.
30. Comi G, Martinelli V. Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Correlaciones metabólicas, neurofisiológicas y de imagen. Cuadernos de esclerosis múltiple 1998; 1: 12-22.
31. Compston A. Distribution of multiple sclerosis. In Compston A, Ebers G, Lassmann H, Mc Donald I, Mathews B, Wekerle H, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. E ed, London: Churchill Livingstone: 1998; pp 63-100.
32. Cope AP. Regulation of autoimmunity by proinflammatory cytokines. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 669.
33. Coutin P.: Sensibilidad y especificidad de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en el diagnóstico de las enfermedades neurológicas. Tesis de Candidatura. Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, 1989.
34. Chiappa ,K.H.: *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Raven Press, NY,1983.
35. Christensen, Anne-Lis. *El diagnóstico neuropsicológico de Luria*. Madrid: Pablo del Río-Editor, S.A, 1979.
36. Cutajar R, Ferriani E, Scandellari C, Sabatini T, Trocino C, Marchello LP et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000; 6: 86-90.
37. Dawson JW. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1954; 6: 65-84.
38. De Castro P, Carreño M, Otano M. Esclerosis Múltiple (II). *Siete días médicos* 1996; 292: 58-60.
39. DeLuca J., Barbieri-Berger S., Johnson S.K. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1994; 16: 183-189.
40. Díaz de la Fe A, Aguilera O, Núñez H. Esclerosis múltiple de debut tardío en Santiago de Cuba. *Rev Neurol* 1999a; 28: 925-926.
41. Díaz de la Fe A, Aguilera O, Núñez H, Silega E. Comportamiento de los medios diagnósticos en 50 pacientes con esclerosis múltiple clínica

- definida. *Rev Neurol* 1999b; 28: 532- 533.
42. Díaz de la Fe A, Aguilera O, Núñez H. Aplicación de la escala extendida del estado de incapacidad a pacientes portadores de esclerosis múltiple en Santiago de Cuba. *Rev Neurol* 1999c; 28: 1022.
43. Donchin, E., Karis, D., Bashore, T.R., Coles, M.G. H., and Gratton, G. Cognitive psychophysiology and human information processing. In *Psychophysiology: systems, Processes, and Applications*, Eds., M.G.H Coles, E. Donchin, and S.W. Porges, pp 244-267, 1986. New York. The Guilford Press.
44. Driesen, NR., and Raz, N. The influence of sex, age and handedness of corpus callosum morphology: A meta-analysis. *Psychobiology* 1995; 23: 240-247.
45. Ebers GC, Koopman WI, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 8. Familial multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123; 641-9
46. Estrada R. Casos presentados y discutidos en las sesiones de neuropatología. *Rev Cub Cir* 1965; 4: 201- 224.
47. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.
48. Fischer JS. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 233-256.
49. Fischer J.S., Foley F.W., Aikens J.E., Ericson G.D., Rao S.M., Shindell S. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis?. A practitioners guide. *Journal of Neurological Rehabilitation* 1994; 8: 151-164.
50. Fisk JD, Archibald CJ. Limitations of the Paced Auditory Serial Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *J Neuropsychol Soc* 2001; 7: 363-372.
51. Foong J, Rozenicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller D.H, Ron M.A.

- Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 529-532.
52. Foong J, Rozenicz L, Dacie C.A, Thompson A.J, Miller D.H, Ron M.A. Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999, pp31-47.
53. Foong J, Rozenicz L, Quaghebeur G, Dacie C.A, Kartsounis L.D., Thompson A.J, Miller D.H, Ron M.A. Executive function in multiple sclerosis: the role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997; 120: 15-26.
54. Frank Y, Seiden JA, Napolitano B. Electrophysiological changes in children with learning and attentional abnormalities as a function of age: event-related potentials to an "oddball" paradigm. *Clin Electroencephalogr* 1998; 29(4):188-93.
55. Giesser BS, Schroeder MM, La Rocca NG, Kurtzberg D, Ritter W, Vaughan HG, Scheinberg LC. Endogenous event-related potentials as indexes of dementia in multiple sclerosis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 82: 320-329.
56. Gil R, Zai L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T, Burbaud P, Ingrand P. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 88: 182-187.
57. Gilmore CM y Moraes H. Manual de Gerencia de la Calidad. Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la OMS. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. 1996.
58. Goodin, D.S, and Aminoff, M.J. Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 1986; 109: 1103-1113.
59. Goodin, D.S., Squires, K.C., Henderson, B. And Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1978b; 44: 447-458.
60. Gronseth GS, Ashman EJ. The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple

- sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720-1725.
61. Grunwald T, Beck H, Lehnertz K, Blumcke I, Pezer N, Kutas M, Kurthen M, Karakas HM, Van Roost D, Wiestler OD, Elger CE. Limbic P-300s in temporal lobe epilepsy with and without Ammon's horn sclerosis. *Eur J Neurosci* 1999;11(6):1899-906.
62. Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J., Heit, G., Liégeois, Chauvel, P., and Musolino, A. Intracerebral potentials to rare target and distracter auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1995<sup>a</sup>; 94: 191-220.
63. Halgren, E., Squires, N. K., Wilson, C., Rohrbaugh, J., babb, T., and Crandall, P. Endogenous potentials in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980; 210: 803-805.
64. Halliday, A.M. *Evoked Potentials in Clinical Testing* (2<sup>nd</sup> Ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
65. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53: 1711-8.
66. Hillert J and Masterman T. The Genetics of Multiple Sclerosis. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 33-65.
67. Hill SY, Yuan H, Locke J. Path analysis of P-300 amplitude of individuals from families at high and low risk for developing alcoholism. *Biol Psychiatry* 1999 1;45(3):346-59.
68. Hill SY, Shen S, Locke J, Steinhauer SR, Konicky C, Lowers L, Connolly J. Developmental delay in P-300 production in children at high risk for developing alcohol-related disorders. *Biol Psychiatry* 1999 1;46(7):970-81.
69. Hill SY, Locke J, Steinhauer SR. Absence of visual and auditory P-300 reduction in nondepressed male and female alcoholics. *Biol Psychiatry* 1999 Oct 1;46(7):982-9.
70. Hillyard S.A. *Electrophysiology of cognition: Handbook of Physiology the*

- Nervous System. Washington DC, American Physiology Societe 1987; p 219-229.
71. Hohol MJ, Orav EJ, Weiner HL, Disease Steps in multiple sclerosis. A simple approach to evaluate disease progression. *Neurology* 1995; 45: 251-255.
72. Honig LS, Ramsay RE, Sheremata WA. Event-related potential P-300 in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. *Arch Neurol* 1992; 49: 44-50.
73. Intriligator, J., and Polich, J. On the relationship between EEG and P-300 variability. *Int. J. Psychophysiology* 1995; 20, 59-74.
74. Jacobs I, Kindel PR, Kindel WR. Correlations of nuclear magnetic resonance imaging, computerized tomography and clinical profiles in MS. *Arch Neurol* 1986; 43: 452-454.
75. Jasper H. The tentwenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1958; 10: 371-375.
76. Katayama, J., and Polich, J. 1998. Stimulus context determines P3a and P3b. *Psychophysiology* 1998, 35:23-33.
77. Kemner C, van der Gaag RJ, Verbaten M, van Engeland H. ERP differences among subtypes of pervasive developmental disorders. *Biol Psychiatry* 1999 ; 15;46 (6):781-9.
78. Keren O, Ben-Dror S, Stern MJ, Goldberg G, Groswasser Z. Event-related potentials as an index of cognitive function during recovery from severe closed head injury. *J Head Trauma Rehabil* 1998;13(3):15-30.
79. Khoshbin S, Hallett M: Multimodality evoked potentials and blink reflex in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1981; 31:138-144.
80. Kidd D, barkhof F, Mc Connell R, Algra PR. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 17-26.
81. Knigh, R. T. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 1996; 383: 256-259.
82. Köller H, Buchholz J, Siebler M. Cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients inactivates neuronal Na<sup>+</sup> current. *Brain* 1996;119:457-463.
83. Kramer, A.F., and Strayer, D.L. Assessing the development of automatic processing: An application of dual-track and event-related brain potential

- methodologies. *Biol. Psychol* 1988; 26: 231-267.
84. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
85. Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis: New concepts. *Mult Scler* 1998; 4:93-98.
86. Laurent A., García-Larrea F., Dalery J., Terra J.L. y D'Amato T. The P-300 potential in schizophrenia. *Encephale* 1993; 19:221-227.
87. LaGanke CC, Freeman DW, Whitaker JN. Cross-reactive idiotypy in cerebrospinal fluid immunoglobulins in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 87-92.
88. Legatt AL, Arezzo JC, Vaughan HG: Short-latency auditory evoked potentials in the monkey II: Intracranial generators. *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 1986; 64:53-73.
89. Lublin FD. Experimental Models of Autoimmune Demyelination. In: Handbook of multiple sclerosis. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 139-161.
90. Luchinetti C, Rodriguez M. The controversy surrounding the pathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 665-678.
91. Mahler M.E. Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. *Psychiatric Clinics Of North America* 1992; 15: 427-438.
92. McCarthy, G., Luby, M., Gore, J., and Goldman-Rakic, P. Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by MRI. *J. Neurophysiol* 1997; 77: 1630-1634.
93. McCarthy, G., Wood, C. C., Williamson, P. D., and Spencer, D. Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. *J. Neurosci.* 1989; 9: 4253-4268.
94. McDonald WI, Compston UN, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson UN. El criterio de diagnóstico recomendado para la esclerosis en placas: Las pautas del Tablero Internacional en el Diagnóstico de EM. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
95. McDonald WI. The History of Multiple Sclerosis. In: Handbook of multiple

- sclerosis. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 1-14.
96. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121:3-24.
97. Mohr DC, Dick LP. Multiple Sclerosis. En: *Clinical Handbook of health psychology : a practical guide to the effective interventions*. Camic PM, Knight S. Eds. Hogrefe & Huber Publishers, Seattle-Toronto- Bern-Gottingen, 1997; pp 314-348.
98. Nagasawa T, Kamiya T, Kawasaki Y, Higashima M, Urata K, Sakai N, Koshino Y. The relationship between auditory ERP and neuropsychological assessments in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 1999; 34(3): 267-74.
99. Niedermeyer E. Abnormal EEG Patterns: Epileptic and paroxysmal. In: *Electroencephalography. Basic principles Clinical Applications, and related Fields Fourth Edition* 1999; pp 325-260.
100. Nuchongsai P, Arakaki H, Langman P, Ogura C. N2 and P3b components of the event-related potential in students at risk for psychosis. *Psychiatry Res* 1999; 8; 88(2):131-41.
101. Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, Eisen AA, Goodin D, Matsuoka S, Mauguiere F, Shibasaki H, Sutherling W, Vibert JF. IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1994; 91:6-11.
102. Nuwer MR. Laboratory tests: evoked potentials. In: *Handbook of multiple sclerosis. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 377-402.*
103. O'Donnell, B.F., Friedman, S., Squires, N.K., Maloon, A., Drachman, D., and Swears, J. Active and passive P-300 latency in dementia. *Neuropsychiat., Neuropsychol. Behav. Neurol* 1990; 3: 164-169.
104. Onofri, M., Fulgente, T., Nobilio, D., Malatesta, G., Bazzano, S., Colamartino, P., and Gambi, D. P-300 recordings in patients with bilateral temporal lobe lesions. *Neurol* 1992; 42: 1762-1767.
105. Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A. Effects of clozapine on awareness of illness and cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 30;86(3):239-



- 49.
- 106.Pan JW, Krupp LB, Elkins LE, Coyle PK. Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol* 2001; 8: 155-160.
- 107.Patterson, JV, Michalewski, HJ, and Starr, A. Latency Variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging. Alzheimer type dementia, and depression. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1988; 71: 450-460.
- 108.Paty DW. Magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1988<sup>a</sup>; 15: 266-272.
- 109.Pelosi L., Geesken J.M., Holly M., Hayward M., Blumhardt L.D. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997; 120: 2039-2058.
- 110.Persson HE, Sachs C. Visual evoked potentials are listed by pattern reversal during provoked visual impairment in multiple sclerosis. *Brain* 1981; 104:369-382.
- 111.Peterson JW, Bo L, Chang A, Mork S, Trapp BD. Neuropathology of cortical lesions in multiple sclerosis. *J Neurochem* 2000; 74: S13.
- 112.Pfefferbaum, A., Christense, C., Ford, J.M. And Hopell, B. Apparent response incompatibility effects on P-300 latency depend on the task. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1986; 64: 424-437.
- 113.Pfefferbaum, A., Lim, K.O., Desmond, J.E., and Sullivan, E. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men: A magnetic resonance imaging study. *Alc. Clin. Exp. Res* 1996; 20: 752-757.
- 114.Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R: Human Auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroenceph. clin. Neurophysiol* 1974; 36:179-190.
- 115.Polich J, Bloom FE. P300, alcoholism heritability, and stimulus modality. *Alcohol* 1999;17(2):149-56.
- 116.Polich, J. , and Martin, S. P-300, cognitive capability, and personality: A correlational study of university undergraduates. *Pers. Ind. Diff.* 1992; 13: 533-543.
- 117.Polich, J. Attention, probability, and task demands as determinants of P-

- 300 latency from auditory stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1986<sup>a</sup>; 63: 251-259.
118. Polich, J. Habituation of P300 from auditory stimuli. *Psychobiology* 1989b; 17: 19-28.
119. Polich, J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology* 1996<sup>a</sup>; 33: 334-353.
120. Polich, J. EEG and ERPs in normal aging. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1997<sup>a</sup>; 104: 228-243.
121. Polich, J., and Margala, C. P300 and probability: Comparison of oddball and single-stimulus paradigms. *Int. J. Psychophysiology* 1997; 25: 169-176.
122. Polich, J., and Squire, L. P-300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1993; 86: 408-417.
123. Polich, J., Ladish, C., and Burns, T. Normal variation of P300 in children: Age, memory span, and head size. *Int. J. Psychophysiology* 1990b; 11: 1-5.
124. Polich, J., Romine, J.S., Sipe, J.C., Aung, M., and Dalessio, D.J. P-300 in multiple sclerosis. *Int. Psychophysiology* 1992; 12: 155-163.
125. Polich, J. P-300 in the evaluation of aging and dementia. In *Event-Related Brain Potential Research (EEG Supplement 42)*, Eds. C. H. M. Brunia, G. Mulder, and M. N. Verbaten. Amsterdam: Elsevier, 1991; pp 304-323.
126. Polich, J., and Hoffman L.D. 1998b. P300 and handedness; Possible corpus callosal contributions of corpus callosal size to ERPs. *Psychophysiology*. 38:131-156.
127. Polich, J., and Hoffman L.D. Alzheimer disease and P300: Evaluation of modality and task difficulty. In *Brain Topography Today*, Eds. Y. Koga, K. Nagata and K. Hirata. 1998<sup>a</sup>. Amsterdam: Elsevier, pp527-536.
128. Porcel J, Borrás C, Barrios M, Rovira A, Tintoré M, Rio J et al. Análisis cuantitativo regional del área del cuerpo calloso por RM en esclerosis múltiple: asociación con el deterioro cognitivo. *Neurología* 1999; 14: 483 (abstract).
129. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald W, Davis F, Ebers G, Johnson K, Sibley W, Silberberg D, Tourtellotte W. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocol. *Ann Neurol* 1983; 13:

- 227-231.
130. Poser CM. Viking voyages. The origin of multiple sclerosis ?. An essay in medical history. *Acta Neurol Scand* 1995; 161: 11-22.
131. Pryse-Phillips W and Costello F. The Epidemiology of Multiple Sclerosis. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 15-65.
132. Ranvier LA. Lecons sur l'histologie du système nerveux, Paris, Librairie F. Savy, 1878. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 1-14.
133. Rao S.M., Grafman J., Diguilio D. Et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7: 364-374.
134. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
135. Rivera V, Cabrera-Gómez JA. La Esclerosis Multiple en Latinoamérica. *Médico Interamericano* 2000; 19: 458-465.
136. Ron M.A., Callanan M.M., Warrington E.K. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis; a psychometric and MRI study. *Psychological Medicine* 1991; 21: 59-68.
137. Roth W.T., Cannon E.H. Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972; 27:466-471.
138. Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC. Genetic counselling in multiple sclerosis: risk to sibs and children of affected individuals. *Clin Genet* 1999; 56: 118-22.
139. Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. P-300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry* 1999; 1;45(1):98-106.
140. Sandroni P., Walker C., Starr A. Fatigue in patients with multiple sclerosis.

- Archer of Neurology 1992; 49: 517-524.
141. Satomi, K., Horai, T., Kinoshita, Y., and Wakazono, A. Hemispheric asymmetry of event-related potentials in a patient with callosal disconnection syndrome: A comparison of auditory, visual, and somatosensory modalities. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1995; 94: 440-449.
142. Schumacher GA, Beebe GW, Kibler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Sci* 1965; 122: 552- 568.
143. Sheremata WA, Montes JG, Esquenazi V. Multiple sclerosis in Cubans: a preliminary study of HLA antigens. In: Blattner WA Eds. *Human retrovirology: HTLV*. New York, Raven Press, Ltd 1990; pp 327-332.
144. Schmidt S. Candidate autoantigens in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 147-160.
145. Sipe JC, Knobler RL, Braheny SL, Rice GPA, Panitch H, Oldstone MBA, A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 1984; 34: 1368-1372.
146. Slater JD, Wu FY, Honig LS, Ramsay RE, Morgan R. Neural network analysis of the P300 event-related potential in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90: 114-122.
147. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: Mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Phil Trans R Soc Lond B* 1999; 354: 1649-1673.
148. Smith M.E., and Holgren E. Dissociation of recognition memory components following temporal lobe lesions. *J. Exp. Psychol* 1989; 15:50-60.
149. Smith M.E., Holgren E., Sokolik M. et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory odd-ball. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1990; 76:235-248.
150. Soysal A, Atakli D, Atay T, Altintas H, Baybas S, Arpacı B. Auditory event-related potentials (P-300) in partial and generalized epileptic patients.

- Seizure 1999; 8(2):107-10.
151. Strik WK, Ruchow M, Abele S, Fallgatter AJ, Mueller TJ. Distinct neurophysiological mechanisms for manic and cycloid psychoses: evidence from a P-300 study on manic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98 (6):459-66.
152. Stone L, Richert N, McFarland H. Neuroimaging and the use of MRI in multiple sclerosis. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker 2001, pp 403-432.
153. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Livanained M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: In situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol* 1998; 43:465-471.
154. Sutton S., Braven M., Zubin J. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150: 1187-1188.
155. Tibbling G, Link H, Ohmann S. Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. Establishment of reference values. *Scand Clin Lab Invest* 1977; 37: 385-390.
156. Trapp BD, Ransohoff RM, Fisher E, Rudick R. Neurodegeneration in multiple sclerosis: Relationship to neurological disability. *Neuroscientist* 1999; 5:48-57.
157. Trapp B, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Medicine* 1998; 338:278-85.
158. Traugott U. Evidence for Immunopathogenesis. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 163-192.
159. Triantafyllou NI, Voumvourakis K, Zalonis I, Sfagos K, Mantouvalos V, Malliara S, Papageorgiou C. Cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a multichannel event-related potential (P300) study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 10-13.

160. Van Der Stelt O. ESBRA-Nordmann 1998 Award Lecture: Visual P3 as a potential vulnerability marker of alcoholism: evidence from the Amsterdam study of children of alcoholics. *Alcohol* 1999; 34(3):267-82.
161. Verleger, R. On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology* 1997; 34: 131-156.
162. Verleger, R., Heide, W., Butt, C., and Kompf, D. Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cog Brain Res* 1994; 2: 103-116.
163. Waxman SG. Loss and Restoration of Impulse Conduction in Disorders of Myelin. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 257-288 In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 377-402.
164. Weir N, Fiaschi K, Machin D. The distribution and latency of the auditory P-300 in schizophrenia and depression. *Schizophr Res* 1998; 25, 31(2-3):151-8.
165. Whitaker JN. Cerebrospinal Fluid. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 347-376 In: *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition ed by Stuart D. Cook. Ed Marcel Dekker AG 2001, pp 377-402.
166. Willer CJ, Ebers GC. Susceptibility in multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 241-7.
167. Yould BD, Turano G, Miller DH, Towell AD, MacManus DG, Moore SG, Jones SJ, Barret G, Kendall BE, Mosely IF, Tofts PS, Halliday AM, McDonald WI. The pathophysiology of acute optic neuritis: an association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. *Brain* 1991; 114:2437-2450.

**ANEXOS.**

**Anexo 1**

**Cuestionario para la selección de los sujetos controles.**

Datos del médico:

Centro: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de realización de la encuesta: \_\_\_\_\_

día mes Año

Datos del sujeto:

- Código: \_\_\_\_\_

- Nombre: \_\_\_\_\_

- Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

año mes día

Dirección: \_\_\_\_\_

- SEXO:

F \_\_\_ M \_\_\_

COLOR DE LA PIEL:

B \_\_\_ N \_\_\_ M \_\_\_ O \_\_\_

Pruebas de defectos sensoriales:

Prueba grosera de la agudeza visual:

Se le muestran dos dedos de la mano desde 4m de distancia para ambos ojos, separadamente, en buenas condiciones de iluminación y con los espejuelos puestos.

Normal\_\_\_ Anormal \_\_\_

Si se evidencia defecto visual, elimine el sujeto de la muestra.

Prueba grosera de la agudeza auditiva:

Se comprueba por medio de frotación de los dedos del examinador a 2 cm del pabellón auricular del sujeto con los ojos cerrados, en condiciones de silencio ambiental. Se comprueba para cada oído separadamente.

Normal\_\_\_ Anormal\_\_\_

Si se evidencia defecto auditivo elimine al sujeto de la muestra.

Cuestionario de consumo de medicamento:

Pregunte al sujeto si consumió algún medicamento durante los últimos 15 días.

Sí\_\_\_ No\_\_\_

Qué medicamentos: \_\_\_\_\_

Por qué: \_\_\_\_\_

- Comportamiento neurológico-psiquiátrico. Normal---- Anormal----.

- Adaptación normal al medio. Normal---- Anormal----.

- Evidencias de abuso de drogas o alcohol. Sí---- No-----



- Historia anterior de alteraciones neurológicas o psiquiátricas. Sí---- No-----
- Historia de alteraciones cardíacas. Sí---- No-----
- Medicación para la tensión arterial. Sí---- No-----

## Anexo 2

### **Modelo de Consentimiento informado de participación en el estudio.**

El que suscribe ----- está de acuerdo en participar en el protocolo de investigación de evaluación de la esfera cognitiva mediante la onda P-300 en la esclerosis múltiple. Así mismo estoy de acuerdo en que se me practiquen las pruebas de laboratorio y la toma de muestra que se requieran.

Para obtener este consentimiento he recibido una explicación amplia de mi médico, Dr. ----- quien me ha informado que:

Mi enfermedad ha sido diagnosticada como esclerosis múltiple.

Esta enfermedad evoluciona por períodos de brote o recaídas en las que empeoran las manifestaciones existentes o aparecen otras nuevas.

Que se conoce que la onda P-300 es de gran utilidad para el diagnóstico de alteraciones de la esfera cognitiva.

Que el estudio del potencial P-300 resulta en una técnica no invasiva de rápida realización.

Que se hace necesario y estoy conforme con la realización de otros exámenes necesarios para el estudio de esta enfermedad como son la Punción Lumbar para el estudio del Líquido Cefalorraquídeo y la realización de la Resonancia Magnética Nuclear.

Que en cualquier momento puedo retirarme del protocolo, sin que sea necesario

explicar las causas y esto tampoco afectará mis relaciones con los médicos del hospital.

Y para que conste y por mi libre voluntad, firmo el presente consentimiento, junto con el médico que me ha dado las explicaciones a los ---- días del mes de ----- de 199---.

Paciente:----- Firma:-----

Médico: ----- Firma: -----

**Anexo 3**

**Encuesta a pacientes con Esclerosis Múltiple**

Nombre:\_\_\_\_\_ Código:\_\_\_\_\_

Hospital de procedencia:\_\_\_\_\_

Provincia: \_\_\_\_\_ Municipio: \_\_\_\_\_

Fecha de la encuesta: \_\_\_\_\_

**Datos personales:**

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Carné de identidad: \_\_\_\_\_

Número de historia clínica \_\_\_\_\_

	Lugar de nacimiento	Residencia en el debut
Ciudad		
Municipio		
Provincia		

Dirección actual: \_\_\_\_\_

Municipio: \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Número de hijos: \_\_\_\_\_

Nivel educacional:

Analfabeto:                      Primario:                      Secundario:

Preuniversitario:                      Universitario:

Profesión: \_\_\_\_\_

Estado laboral:

Jubilado:

Trabajando: si no Tiempo diario: \_\_\_\_\_

Si no está trabajando está por: Comisión médica Certificado médico

Entrada mensual de dinero: \_\_\_\_\_ Número de convivientes:

Peso: (Kg)

Talla: (Cm)

**Datos genéticos:**

**Personales:**

Gemelos: desconocido si no si hay desconocido HC MC  
Medio hermanos: desconocido si no si hay desconocido paternal maternal  
Adoptado: desconocido si no  
Caucasiano: desconocido si no si no lo es negro mulato  
                  amarillo  
Si es mulato: Color de los ojos: claros oscuros  
                  Cabello: lacio crespo rizado

**Familiares:**

Familiares con Esclerosis Múltiple: desconocido si no  
Familiar de segundo grado Otro  
Tres o más miembros en la familia con EM: si no  
EM conyugal: desconocido si no  
Tipificación de HLA: desconocido si no  
Si hubo tipificación: identificación \_\_\_\_\_  
Origen europeo: si  no  Países y Provincias \_\_\_\_\_  
Padre  Madre  Hermano  Abuelo paterno  Abuela paterna   
Abuela materna  Abuelo materno

**Enfermedad neurológica personal o familiar:** si  no

Enfermedad personal hermano hijo padre madre otro

Cuestionar específicamente: miastenia gravis, CIDP, Eaton Lambert, Guillain Barré, Neuritis Óptica Inflamatoria y Polineuropatías autoinmunes, esclerosis múltiple

**Enfermedad psiquiátrica personal o familiar:** SI O No O

Enfermedad                      personal   hermano   hijo   padre   madre   otro

Cuestionar específicamente: Esquizofrenia, PMD e Intentos suicidas

**Enfermedades extraneurológicas autoinmunes personal o familiar:** SI O NO O

Enfermedad                      personal   hermano   hijo   padre   madre   otro

Cuestionar específicamente: LES, Artritis Reumatoidea, Enfermedad de Sjogren, Enfermedad de Behcet, Colitis Ulcerativa Inmunológica, Enfermedad de Crohn, Esclerodermia, Psoriasis.

-----  
**Historia medica personal:**

Embarazos: desconocido      si              no

Si ha habido, fecha del primer parto: \_\_\_\_\_

Total de embarazos

Eventos desencadenantes: desconocido    si    no

Si existen, para especificar:

Evento                      al inicio    en el seguimiento    ambos

Cuestionar específicamente:

Enfermedades virales como: Herpes Zoster, Herpes Simple, Varicela, Queratitis, Uveitis, Hepatitis, Encefalitis.

Otras como: vacunaciones, Neuritis Optica Inflamatoria, tensión psíquica, trauma físico, embarazo, puerperio, anestesia (tipo), extracciones dentarias, intervenciones quirúrgicas, stress.

**Alergia a medicamentos:**

Desconocido    si    no    si hay, medicamentos: \_\_\_\_\_

Reacción: \_\_\_\_\_



**Hábitos tóxicos:**

Fumador: si no si lo es: cigarros si no cuantos  
tabacos si no cuantos

Ingestión de alcohol: si no si la hay: frecuencia\_\_\_ DSM

Café: si no si existe: cuantas tazas al día

**Evolución anterior y tratamiento previo:**

Fecha de inicio de los síntomas:\_\_\_\_\_ Fecha de confirmación del diagnóstico:\_\_\_\_\_

Brotos previos: desconocido si no

Si han existido:

Número	Fecha	Tratamiento	Dosis	Duración

**Tratamientos previos de mantenimiento:**

Prednisona o similar: desconocido si no actualmente: si no

Interferón alpha: desconocido si no actualmente: si no

Intaglobín: desconocido si no actualmente: si no

Azathioprina: desconocido si no actualmente: si no

**NEUROFISIOLOGIA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE**

Ciclofosfamida: desconocido si no actualmente: si no  
 Biomodulina: desconocido si no actualmente: si no  
 Plasmaféresis: desconocido si no actualmente: si no  
 Interferón beta: desconocido si no actualmente: si no  
 Copolímero 1: desconocido si no actualmente: si no

Otro: si no actualmente: cual: \_\_\_\_\_

Tratamiento actual	Dosis	duración	Observaciones

**Tratamiento sintomático:**

**Espasticidad:**

Baclofen: si no actualmente: si no  
 Diazepam: si no actualmente: si no  
 Tizanidina: si no actualmente: si no  
 Fisioterapia: si no actualmente: si no

**Temblor u otros movimientos:**

Propranolol: si no actualmente: si no  
 Clonazepam: si no actualmente: si no  
 Acetazolamida: si no actualmente: si no  
 Trihexilfenidil: si no actualmente: si no  
 Gabapentin: si no actualmente: si no  
 Otro: si O no O cual \_\_\_\_\_ actualmente: si O no O

**Ataxia:**

Isoniacida: si no actualmente: si no

Carbamacepina: si no actualmente: si no

Fisioterapia: si no actualmente: si no

**Incontinencia urinaria y/o rectal:**

Imipramina: si no actualmente: si no

Oxibutina: si no actualmente: si no

Propantelina: si O no O actualmente: si O no O

Oxigenación hiperbárica: si no actualmente: si no

Laxantes: si no actualmente: si no

Enemas: si no actualmente: si no

Sondaje intermitente: si no actualmente: si no

Otros: si no cual \_\_\_\_\_ actualmente: si no

**Fatiga:**

Amantadina: si no actualmente: si no

Baños fríos: si no actualmente: si no

**Trastornos psiquiátricos y del sueño**

Antidepresivos: si no actualmente: si no

Ansiolíticos: si no actualmente: si no

Hipnóticos: si no actualmente: si no

Otros: si no cual \_\_\_\_\_ actualmente: si no

**Vitaminas:**

Vit B12: si no actualmente: si no

Vit B6: si no actualmente: si no

Vit C: si no actualmente: si no

Otras: si no cual \_\_\_\_\_.

Espasmos musculares y manifestaciones sensitivas:

Clonazepam: si no actualmente: si no

Otros:

Amitriptilina: si no actualmente: si no

\_\_\_\_\_ : si no actualmente: si

Diagnóstico clínico-Síntomas:

Criterios de Poser: CDA1  CP1  Criterios de Mc Donald  
(después del 2002)

CDA2  CP2  Esclerosis Múltiple

LDB1  CP3  Posible EM

LDB2  LSP  No EM

LDB3

Síntomas iniciales:

Visuales: si no si positivo: visión borrosa disminución de la agudeza

visual diploopia otro cual \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ piramidales: si no si positivo: debilidad rigidez  otro

\_\_\_\_\_ cerebelar: si  no  si positivo: desequilibrio  incoordinación  otro \_\_\_\_\_

tallo cerebral: si  no  cuales: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

sensoriales: si no si positivo: parestesia entumecimiento

otro: si no cual: \_\_\_\_\_

esfinterianos y sexuales: si no si positivo: incontinencia retención

impotencia frigidez

cerebrales: si no si positivo: memoria atención fatiga

otro: si no cual  
psíquicos: si no si positivo: depresión ansiedad  
otro: si no cual: \_\_\_\_\_  
otros: si no cual: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Síntomas actuales:

Visuales: si no si positivo: visión borrosa disminución de la  
agudeza visual diplopia otro cual \_\_\_\_\_  
piramidales: si no si positivo: debilidad rigidez  
tallo cerebral: si no cuales: \_\_\_\_\_  
cerebelar: si O no O cuales: \_\_\_\_\_  
sensoriales: si no si positivo: parestesia entumecimiento  
otro: si no cual: \_\_\_\_\_  
esfinterianos y sexuales: si no si positivo: incontinencia  
retención  
impotencia frigidez  
cerebrales: si no si positivo: memoria atención fatiga  
otro: si no cual  
psíquicos: si no si positivo: depresión ansiedad  
otro: si no cual: \_\_\_\_\_  
otros: si no cual: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Intolerancia a la temperatura: si no si positivo: calor y/o frío

**Examen Físico**

1. Funciones corticales

Conciencia: vigil----- somnolencia----- Estupor-----

Orientación: Tiempo normal----- anormal ----- Espacio normal ----- anormal-----

Persona normal ----- anormal----- Memoria: Anterógrada normal -----  
 anormal----- Retrógrada normal ----- anormal-----

Atención: normal ----- anormal-----

Lenguaje: normal \_\_\_\_\_ anormal \_\_\_\_\_ Afasia: si \_\_\_ no \_\_\_

Disartria : si \_\_\_ no \_\_\_\_\_

2. Facies: normal \_\_\_\_\_ anormal \_\_\_\_\_

3. Marcha: normal \_\_\_\_\_ anormal \_\_\_\_\_

atáxica \_\_\_\_\_ paretoespástica \_\_\_\_\_ mixta \_\_\_\_\_ otra (especificar) \_\_\_\_\_

---

4. Fuerza muscular:

Izquierdo		0	-1	-2	-3	-4
M. Superior	Distal					
	Proximal					

M.Inferior	Distal					
	Proximal					
Derecho						
M.Superior	Distal					
	Proximal					
M.Inferior	Distal					
	Proximal					

5.Tono muscular:

Izquierdo	0	+1	+2	+3	+4
m.superior					
m.inferior					
Derecho					
m.superior					
m.inferior					
Izquierdo	0	-1	-2	-3	-4
m.superior					
m.inferior					
Derecho					
m.superior					
m.inferior					

6.Trofismo muscular: normal \_\_\_\_\_ anormal \_\_\_\_\_ especificar: \_\_\_\_\_

-----  
-----

7.Reflectividad

Profundos		0	+1	+2	+3	+4	Dismiuido	Abolido
Bicipital	Izquierdo							
	Derecho							
Tricipital	Izquierdo							
	Derecho							
Estiloradial	Izquierdo							
	Derecho							
		0	+1	+2	+3	+4	Disminuido	Abolido
Patelar	Izquierdo							
	Derecho							
Aquileano	Izquierdo							
	Derecho							

Superficiales		Normal	Disminuido	Abolido	Aumentado
Cutáneo abdominales	Izquierdo				
	Derecho				
Cutáneo plantar	Izquierdo				*
	Derecho				*
Mentoniano					



\*Se refiere a la presencia de signo de Babinski

Reflejos patológicos:

Signo de Babinski: si \_\_\_ no \_\_\_      izquierdo \_\_\_      derecho \_\_\_\_\_

Signo de Hoffmann si \_\_\_ no \_\_\_      izquierdo \_\_\_      derecho \_\_\_\_\_

Palmomentoneo si \_\_\_ no \_\_\_      izquierdo \_\_\_      derecho \_\_\_\_\_

Clonus si \_\_\_ no \_\_\_      agotable \_\_\_\_\_      inagotable \_\_\_\_\_

Miembros superiores \_\_\_\_\_

Miembros inferiores \_\_\_\_\_

Ambos \_\_\_\_\_

8.Sensibilidad

Superficial				
Dolor	Normal	Hipoalgesia	Analgesia	Hiperálgesia
m.superior izquierdo				
m.superior derecho				
m.inferior izquierdo				
m.inferior derecho				
Tacto	Normal	Hipoestesia	Ausencia	Hiperestesia
m.superior izquierdo				
m.superior derecho				
m.inferior izquierdo				

**NEUROFISIOLOGIA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE**

m. inferior der.				
Calor	Normal	Disminuida	Ausente	
m.superior izquierdo				
m.superior derecho				
m.inferior izquierdo				
m.inferior derecho				
Frío	Normal	Disminuido	Ausente	
m.superior izquierdo				
m.superior derecho				
m.inferior izquierdo				
m.inferior derecho				

Nivel sensitivo:

Presente \_\_\_\_\_ Ausente \_\_\_\_\_ Si presente especificar:  
 Cervical \_\_\_\_\_ Dorsal \_\_\_\_\_ Lumbar \_\_\_\_\_

Profunda			
Palestesia	Normal	Disminuida	Ausente
m.superior izquierdo			
m.superior derecho			
m.inferior izquierdo			

m.inferior derecho			
<b>Batiestesia</b>			
m.superior izquierdo			
m.superior derecho			
m.inferior izquierdo			
m.inferior derecho			

9.Taxia

Dinámica	Normal	Dismetría	Disdiadococinesia
m.supeior izquierdo			
m.superior derecho			
m.inferior izquierdo			
m.inferior derecho			

Maniobra de Romberg: Normal\_\_\_\_\_ Anormal\_\_\_\_\_

Signo de Romberg: Presente\_\_\_\_\_ Ausente\_\_\_\_\_

Temblor	Ausente	Postural	Intencional	Reposo	Postural + Int
m.superior izquierdo					
m.superior derecho					
m.inferior izquierdo					
m.inferior derecho					

Cabeza	Si o No				
--------	---------	--	--	--	--

10. Pares craneales:

Nervios ópticos, oculomotores y vestibulo-coclear:

Nervios ópticos, oculomotores y vestibulococlear	OD	OI
Agudeza visual		
Campo visual: Escotoma central	Si__No__	Si__No__
Escotoma cecocentral	Si__No__	Si__No__
Escotoma paracentral	Si__No__	Si__No__
Reflejo pupilar	Normal__ Anormal__	Normal__ Anormal__
Fondo de ojo (especificar alteraciones)	Normal__ Anormal__ _____ _____	Normal____ Anormal____ _____ _____
Movimientos oculares (especificar alteraciones)	Normal_____ Anormal_____ _____ _____	Normal____ Anormal____ _____ _____
Nistagmus	Si__No____	Si__No____
Tipo de nistagmus    Rotatorio	SI____NO __	SI__NO____
Horizontal	SI____NO __	SI__NO____

Vertical	SI_____NO __	SI__NO____
Mixto	SI_____NO __	SI__NO____
Oftalmoplejia internuclear	Presente:_____ Ausente_____	
Reflejo de acomodación	Normal_____ Anormal_____	

Nervio trigémino:

Reflejo corneal           OI:   normal\_\_\_\_\_anormal\_\_\_\_\_

                                  OD:   normal\_\_\_\_\_anormal\_\_\_\_\_

Sensibilidad de la cara   normal\_\_\_\_\_anormal\_\_\_\_\_

                                  Especificar\_\_\_\_\_

Nervio facial:

Paresia facial central    Presente\_\_\_\_Ausente\_\_\_\_\_

                                  Unilateral\_\_\_\_Bilateral\_\_\_\_\_

Paresia facial periférica Presente\_\_\_\_Ausente\_\_\_\_\_

                                  Unilateral\_\_\_\_Bilateral\_\_\_\_\_

Alteraciones del gusto   Si\_\_\_\_No\_\_\_\_\_

Nervio glossofaríngeo, vago e hipogloso:

Movimientos del velo Normal \_\_\_ Anormal \_\_\_

Unilateral \_\_\_ Bilateral \_\_\_

Reflejo faríngeo Presente \_\_\_ Ausente \_\_\_

Movimientos de la lengua Normales \_\_\_ Anormales \_\_\_

-----  
-----

Otros signos neurológicos:

Síntoma de Lhermitte Presente \_\_\_ Ausente

Signo de Marcus-Gunn pupilar Presente \_\_\_ Ausente \_\_\_

Fenómeno de Uhthoff Presente \_\_\_ Ausente \_\_\_

Movimientos anormales Presentes \_\_\_ Ausentes \_\_\_

Especificar \_\_\_\_\_

Escalas evaluativas:

Escala de Scrips: puntaje \_\_\_\_\_

Escala de los estados funcionales de Kurtzke

Imprescindible: piramidal \_\_\_\_\_ cerebelar \_\_\_\_\_ tallo cerebral \_\_\_\_\_

Sensoriales \_\_\_\_\_ vesicales y rectales \_\_\_\_\_ visuales \_\_\_\_\_

Cerebrales y mentales \_\_\_\_\_ otros \_\_\_\_\_

Escala de EDSS de Kurtzke: \_\_\_\_\_

Escala de Disease Steps: \_\_\_\_\_

Índice de ambulatoriedad: \_\_\_\_\_

Prueba de las 9 clavijas: MSD: \_\_\_\_\_ min/seg

MSI: \_\_\_\_\_ min/seg

-----

Exámenes complementarios:

Neurofisiología:

PEV	ojo derecho	no hecho	negativo	positivo
PEATC	oído derecho	no hecho	negativo	positivo
PESS	derecho MS	no hecho	negativo	positivo
	MI	no hecho	negativo	positivo
PEM	derecho MS	no hecho	negativo	positivo
	MI	no hecho	negativo	positivo
PEV	ojo izquierdo	no hecho	negativo	positivo
PEATC	oído izquierdo	no hecho	negativo	positivo
PESS	izquierdo MS	no hecho	negativo	positivo
	MI	no hecho	negativo	positivo
PEM	izquierdo MS	no hecho	negativo	positivo
	MI	no hecho	negativo	positivo

P-300: no hecho si si hecho: normal anormal

Velocidad de conducción: no hecho si si hecho: normal anormal

Neuropsicología:

Examen neuropsicológico: no realizado normal  anormal

Si anormal, procesos corticales superiores afectados:

Memoria  Atención  Praxia  Percepción  Lenguaje

Serología:

HTLV-Isi no

HTLV-II      si      no

HIV            si      no

Líquido cefalorraquídeo/ Pruebas urinarias

Número de células\_\_\_\_\_ proteínas\_\_\_\_\_

BOC: si        no

BHE: si        no

Síntesis intratecal de IgG: si        no

Pruebas urodinámicas:

No hecho      si      si positivo: normal      anormal

Si anormal: hiperreflexia del detrusor

Orina residual      otros

Ultrasonido / Cateterismo vesical: SI \_\_\_ No \_\_\_ Orina residual : SI \_\_\_ No \_\_\_

Resonancia magnética nuclear:

a) Cráneo: normal  anormal  no realizado

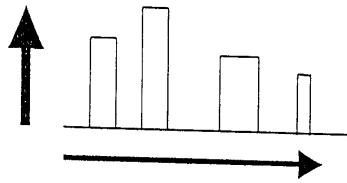
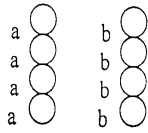
b) Médula espinal: : normal  anormal  no realizado

Nombre de los médicos encuestadores:

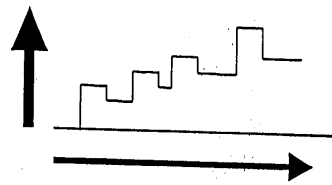
---



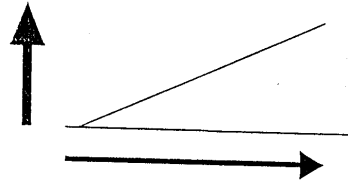
- Forma clínica:
1. Exacerbación remisión
  2. Primaria progresiva
  3. Secundaria progresiva
  4. Progresiva recurrente



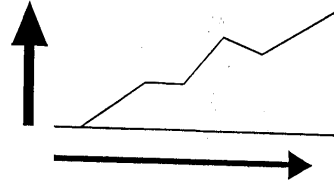
1-A



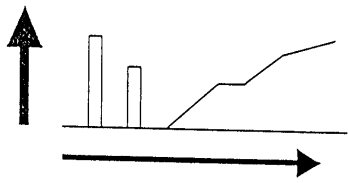
1-B



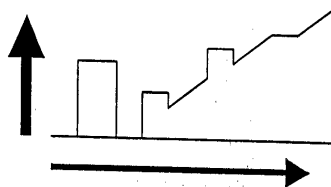
2-A



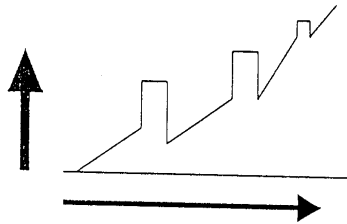
2-B



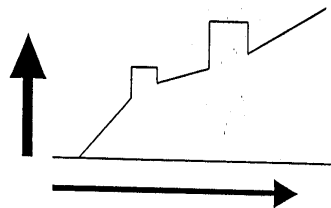
3-A



3-B



4-A



4-B

## XO 4

### **Escala de graduación de los sistemas funcionales en la esclerosis múltiple.**

**(Kurtzke JF, Mayo Clin.)**

#### FUNCIONES PIRAMIDALES

Normal.

Signos anormales sin incapacidad.

Incapacidad mínima.

Ligera a moderada paraparesia o hemiparesia, severa monoparesia.

Marcada paraparesia o hemiparesia, moderada cuadriparesia o monoplejía.

Paraplejía, hemiplejía o marcada cuadriparesia.

Cuadriplejía.

V. Desconocido.

#### FUNCIONES CEREBELARES.

Normal.

1. Signos anormales sin incapacidad.

Ataxia ligera

Ataxia moderada de tronco o extremidades.

Ataxia severa todas las extremidades.

Incapaz de realizar movimientos incoordinados debido a ataxia.

V. Desconocido.

#### FUNCIONES DEL TALLO CEREBRAL

Normal.

Solamente signos.

Moderado nistagmus u otra ligera incapacidad.

Nistagmus severo, marcada debilidad extraocular o moderada incapacidad de otros nervios craneales.

Disartria marcada u otra incapacidad marcada.

Incapacidad para tragar o hablar.

V. Desconocido.

#### FUNCIONES SENSORIALES.

Normal.

Disminución de la vibración o grafestesia en una o dos extremidades.

Disminución ligera del tacto, o del dolor, o del sentido de posición y/o moderada disminución de la vibración en una o dos extremidades; o disminución de la vibración (con o sin grafestesia) sola en 3 o 4 extremidades.

Disminución moderada en el tacto o dolor o sentido de la posición y/o pérdida esencialmente de la vibración en una o dos extremidades; o ligera disminución en el tacto o dolor y/o moderada disminución en todos los test propioceptivos en 3 o 4 extremidades.

Marcada disminución en el tacto o dolor o propiocepción, sola o combinada en una o dos extremidades; o moderada disminución en el tacto o dolor y/o severa disminución de la propiocepción en mas de dos extremidades.

Pérdida (esencialmente) de la sensación en una o dos extremidades, o moderada disminución en el tacto o dolor y/o pérdida de la propiocepción para la mayor parte del cuerpo.

Sensación esencialmente perdida por debajo de la cabeza.

V. Desconocido.

#### FUNCIONES VESICALES Y RECTALES

Normal.

Ligera urgencia, retención urinaria.

Moderada urgencia, retención rectal o vesical o incontinencia urinaria esporádica.

Incontinencia urinaria frecuente.

Necesidad de una casi constante cateterización.

Pérdida de la función vesical.

Pérdida de las funciones vesicales y rectales.

V. Desconocido.

#### FUNCIONES VISUALES (U OPTICAS)

Normal.

Escotomas con agudeza visual corregida mejor que 20/30.

Ojo peor con escotomas con agudeza visual máxima corregida de 20/30 a 20/59.

Ojo peor con gran escotoma o moderada disminución en los campos pero con agudeza visual máxima corregida de 20/60 a 20/99.

Ojo peor con una marcada disminución de los campos y una agudeza visual corregida de 20/100 a 20/200; grado 3 mas agudeza máxima del mejor ojo de 20/60 o menos.

Ojo peor con agudeza visual máxima corregida de menos de 20/200; grado 4 mas agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menos.

Grado 5 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menos.

Desconocido.

\* Se le adicionan a los grados 0 a 6 cuando aparece palidez temporal.

#### FUNCIONES CEREBRALES O MENTALES

Normal.

Alteración del ánimo solamente (no afecta la escala del estado de incapacidad).

Disminución ligera de las funciones mentales.

Moderada disminución de las funciones mentales.

Marcada disminución en las funciones mentales (síndrome cerebral crónico moderado).

Demencia o un síndrome cerebral crónico severo.

OTRAS FUNCIONES

Ninguna.

Cualquier otro hallazgo neurológico atribuido a esclerosis múltiple.

V. Desconocido.

**ANEXO 5**

**INDICE DE AMBULATORIEDAD:**

Asintomático; completamente activo.

Camina normalmente pero refiere fatiga que interfiere la carrera y otras actividades exigentes de esfuerzo.

Andar anormal o disbalance episódico; el andar anormal es notado por los familiares y amigos; es capaz de caminar 25 pies (8 metros) en 10 segundos o menos.

Camina de forma independiente; es capaz de caminar 25 pies en 20 segundos o menos.

Requiere soporte unilateral para caminar (bastón o muleta única); camina 25 pies en 20 segundos o menos.

Requiere soporte bilateral para caminar (bastones o muletas) y camina 25 pies en 20 segundos o menos; o requiere soporte unilateral pero necesita más de 20 segundos para caminar 25 pies.

Requiere para caminar soporte bilateral y más de 20 segundos para caminar 25 pies; puede usar silla de ruedas en ocasiones.

Limitación para caminar muchos pasos con soporte bilateral; incapaz de caminar 25 pies; debe usar silla de ruedas para la mayoría de las actividades.

Restringido a la silla de ruedas; capaz de trasladarse independientemente.

Restringido a la silla de ruedas; incapaz de trasladarse independientemente.

## **Anexo 6**

### **ESCALA NEUROLOGICA EVALUATIVA SCRIPPS. (Sipe et al, Neurology 1984; 34: 1368-1372)**

**NEUROFISIOLOGIA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE**

Sistema Examinado	Normal	Daño ligero	Daño moderado	Daño severo
Estado mental y de ánimo	10	7	4	0
Nervios craneales	5	3	1	0
Agudeza visual	5	3	1	0
Campos, papilas, pupilas	6	4	2	0
Movimientos oculares	5	3	1	0
Nistagmus	5	3	1	0
Nervios craneales bajos	5	3	1	0
<b>Motor</b>				
Ext. Sup derecha	5	3	1	0
Ext. Sup izquierda	5	3	1	0
Ext. Inf derecha	5	3	1	0
Ext. Inf izquierda	5	3	1	0
<b>Reflejos osteotendinosos</b>				
Ext. Superior	4	3	1	0
Ext. Inferior	4	3	1	0
<b>Signo Babinski</b>				
Derecho	2			0
Izquierdo	2			2
<b>Sensibilidad</b>				
Ext. Sup derecha	3	2	1	0

Ext. Sup izquierda	3	2	1	0
Ext. Inf derecha	3	2	1	0
Ext. Inf izquierda	3	2	1	0
Cerebelar				
Extremiad sup.	5	3	1	0
Extremidad inf.	5	3	1	0
Marcha, tronco y balanceo	10	7	4	0
Categoría especial				
Disfunción vesical, rectal, sexual	0	-3	-7	-10

Promedio de puntos en la escala-----

## **ANEXO 7**

### **Escala extendida de incapacidad de Kurtzke (EDSS)**

**Kurtzke JF et al. Mayo Clin Proc 64: 583, 1989.**



Puntuación	Definición
0	Examen neurológico normal (todos los sistemas funcionales (FS= en 0; se acepta grado 1 cerebral).
1.0	No-incapacidad, signos mínimos en un FS (esto es grado 1, excluye grado cerebral 1).
1.5	No-incapacidad, signos mínimos en más de un FS (esto es, mas de un grado 1, excluye grado cerebral 1).
2.0	Incapacidad mínima en un FS (dos FS grado 2, los otros de 0 a 1).
2.5	Moderada incapacidad en un FS (dos FS grado 2, los otros de 0 a 1).
3.0	Moderada incapacidad en un FS (un FS grado 3), los otros de 0 a 1), o ligera incapacidad en 3 o 4 FS (3/4 FS grado 2, otros de 0 a 1) aunque completamente ambulatorio.
3.5	Completamente ambulatorio pero con incapacidad moderada en un FS (uno grado 3) y uno o dos FS grado 2; o dos FS grado 2; o dos FS grado 3; o 5 FS grado 2 (otros de 0 a1).
4.0	Completamente ambulatorio sin ayuda, validismo por si mismo restablecido por 12 horas al día, independientemente de incapacidad severa consistente en un FS grado 4 (otros 0 a 1), o combinaciones de menos grado excediendo los límites de los grados previstos. Capaz de caminar 500 m sin ayuda o reposo.
4.5	Completamente ambulatorio sin ayuda, restablecido la mayor parte del día, capaz de trabajar todo el día, puede de otra manera tener alguna limitación de actividad completa o requerir asistencia mínima; caracterizado por incapacidad relativamente severa, generalmente consistente en un FS grado 4 (otros 0 a1) o combinaciones de menor grado que exceden los límites de los grados previos. Capas de caminar 300 m sin ayuda o reposo.
5.0	Ambulatorio sin ayuda o descanso por 200 m: incapacidad severa suficiente para deteriorar todas las actividades diarias (ejemplo, no puede trabajar sin ayuda especial). Generalmente FS grado 5 solo (otros 0 a 1); o combinaciones de grado menor que generalmente exceden el grado 4.
6.0	Asistencia constante o intermitente unilateral unilateral (bastón o muleta) para caminar 100 m con o sin descanso. Generalmente los equivalentes son mas de dos FS grado 3+
6.5	Ayuda bilateral constante (muletas o bastones) para caminar cerca de 20 m sin descanso (equivalentes FS son combinaciones con 2 o más FS grado 3+)
7.0	Incapaz de caminar acompañado 5 m aún con ayuda, esencialmente restringido a la silla de ruedas, capaz de moverla y trasladarse por sí mismo hasta 12 horas del día. Generalmente equivalentes FS son combinaciones con 2 o más grado 4+; raramente piramidal grado 5 sólo.
7.5	Incapaz de dar más de algunos pasos; restringido a silla de ruedas; puede mover la silla pero no puede moverla todo el tiempo; puede

	necesitar silla de ruedas con motor. Generalmente FS con combinaciones de más de un grado 4+.
8.0	Esencialmente restringido a la cama o a la silla o ambulatorio en silla de ruedas; pero puede estar fuera de la cama una gran parte del día; retiene muchas funciones personales; generalmente el equivalente usual son combinaciones FS grado 4+ en varios sistemas.
8.5	Esencialmente restringido a la cama la mayor parte del tiempo, tiene algunos usos efectivos del o los brazos; conserva algunas funciones personales. Generalmente el equivalente usual son combinaciones FS grado 4+ en varios sistemas.
9.0	Pacientes encamados sin ayuda; pueden comunicarse y comer (equivalentes FS son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas).
9.5	Pacientes totalmente encamados, incapaz de comunicarse con efectividad o de tragar (equivalentes usuales del FS son las combinaciones casi todas grado 4+).

### **Anexo 8**

#### **ESCALA DISEASE STEPS. (Hohol MJ, et al, disease steps in multiple sclerosis, Neurology 1995; 45: 251-255.)**

0	Normal	Estado funcional normal sin limitaciones en sus actividades o estilo de vida.
1	Ligera incapacidad	Ligeros síntomas o signos.
2	Moderada incapacidad	Hallazgo principal visible incapacidad en la marcha
3	Bastón temprano	Uso de bastón o de otra forma de soporte unilateral para grandes distancias, pero puede caminar por lo menos 25 pies sin el.
4	Bastón tardío	Incapaz de caminar 25 pies sin un bastón u otra forma de soporte unilateral.
5	Soporte bilateral	Requiere de soporte bilateral para caminar 25 pies.
6	Sillón de ruedas	Esencialmente confinado a sillón de ruedas.
U-	No clasificable	Para uso de pacientes quienes no cumplen los requisitos anteriores.

### **Definición de términos operacionales:**

- División de la cabeza en regiones:
- Región Anterior: Incluye las derivaciones frontopolares (FPs), frontales superiores (F3, F4) y centrales (C3, C4).
- Región Lateral: Incluye las derivaciones frontales inferiores (F7, F8) y temporales anteriores (T3, T4).
- Región Posterior: Incluye las derivaciones parietales (P3, P4), temporales posteriores (T5, T6) y occipitales (O1, O2).
- APP- Proteína Precursora de Amiloide.
- BHE- Barrera Hematoencefálica.

- BOC- Bandas Oligoclonales.
- CD- Clínica Definida.
- CPA- Célula Presentadora de Antígenos.
- DS- Desviación Estándar.
- ECN- Estudio de Conducción Nerviosa.
- EDSS- Escala Extendida de Incapacidad de Kurtzke.
- EEG- Electroencefalograma.
- EM- Esclerosis Múltiple.
- ER- Exacerbación Remisión.
- HLA- Antígenos de Leucocitos Humanos.
- IFN- Interferón.
- ICAM- Molécula de Adhesión Intercelular 1.
- IgG- Inmunoglobulina G.
- LCR- Líquido Cefalorraquídeo.
- LD- Apoyo del Laboratorio para definir.
- MHC- Complejo Principal de Histocompatibilidad.

- RSM- Resonancia Magnética por Espectroscopía.
- N.A- No aplicables
- NAA- N-Acetilaspártato.
- PEATC- Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral.
- PEM- Potenciales Evocados Multimodales.
- PESS- Potencial Evocado Somatosensorial.
- PEV- Potencial Evocado Visual.
- PP- Progresiva Primaria.
- PREs- Potenciales Relacionados a Eventos.
- RMN- Resonancia Magnética Nuclear.
- SNC- Sistema Nervioso Central.
- TNF- Factor de Necrosis Tumoral.
- VCMM- Velocidad de Conducción Motora Máxima.
- VCS- Velocidad de Conducción Sensitiva.
- WAIS- Wechsler Adult Inventory Scale.