

Editorial

Aplicación de las pruebas electrofisiológicas en el estudio de enfermedades neurológicas con afectación visual

Application of electrophysiological tests in the study of neurological diseases with visual involvement

D. Rodriguez-Mena ^{a,b,*}, C. Almarcegui ^{a,b}, I. Dolz ^{a,b}, L.E. Pablo ^{b,c} y E. Garcia-Martin ^{b,c}

^a Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza. España

^c Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Las enfermedades neurodegenerativas son muy heterogéneas en cuanto a sus síntomas y hallazgos anatopatológicos. Se desconocen las causas que provocan la pérdida neuronal en estas patologías. De hecho, los procesos en los que se produce una pérdida de neuronas por una causa conocida (por ejemplo, los episodios de desmielinización o los trastornos metabólicos) no se consideran enfermedades neurodegenerativas como tales. El principal factor de riesgo para desarrollar estas patologías es la edad. El aumento previsto en la esperanza de vida de la población para los próximos años hará que la prevalencia de estas patologías se duplique. Las enfermedades neurodegenerativas afectan y limitan muchas de las actividades corporales, incluyendo el equilibrio, el movimiento, el habla, la respiración y la función cardiaca. Muchas de estas enfermedades son genéticas, lo que significa que se heredan o que existe una mutación genética. Las pruebas neurofisiológicas, en concreto los potenciales evocados visuales (PEV) y el electrorretinograma Pattern (PERG), pueden ayudar a evaluar la afectación de la vía visual en estas patologías.

El origen del PEV está en la línea media de la corteza occipital y aporta información que ayuda a completar el estudio de la vía visual hasta la corteza cerebral. Sin embargo, el PERG es generado por las capas internas de la retina (células ganglionares y sus axones), por lo que sus alteraciones se consideran más específicas de la afectación de la capa de fibras nerviosas de la retina que las anomalías detectadas por los PEV¹.

En los PEV, el estímulo utilizado puede ser de dos tipos: pattern o flash. Este último solamente se aplica en niños con deficiente colaboración y en pacientes con opacidades de medios que no consiguen ver la pantalla con el damero. La respuesta obtenida con el PEV tipo Pattern, que es la empleada en la clínica habitual, es un complejo con morfología en V que está formado por los componentes N75, P100 y N135. El componente principal es P100, del que se valora la latencia y amplitud (fig. 1). El estímulo pattern puede presentarse en forma de campo completo o por hemicampos. En el pattern los cuadros pueden ser de varios tamaños: los más pequeños evalúan el área foveal y los más grandes la región perifoveal. La alteración que se registra típicamente en los pacientes con enfermedades desmielinizantes es el retraso en la latencia del componente P100, y se debe fundamentalmente a lesiones posretinianas².

El PERG, sin embargo, es causado por la respuesta de la retina central ante un estímulo estructurado conocido como pattern o damero, que tiene una luminancia constante y alterna cuadros blancos y negros. Valora la función macular y permite la diferenciación electrofisiológica entre maculopatías y neuropatías^{3,4}. El registro del PERG está compuesto por 2 respuestas: un componente positivo, P1 (P50 luminancia-dependiente), generado por los elementos nerviosos de la retina distal; y un componente negativo, N2 (N95 contraste-dependiente), originado en capas de retina interna (fig. 2).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gash.diego@gmail.com (D. Rodriguez-Mena).

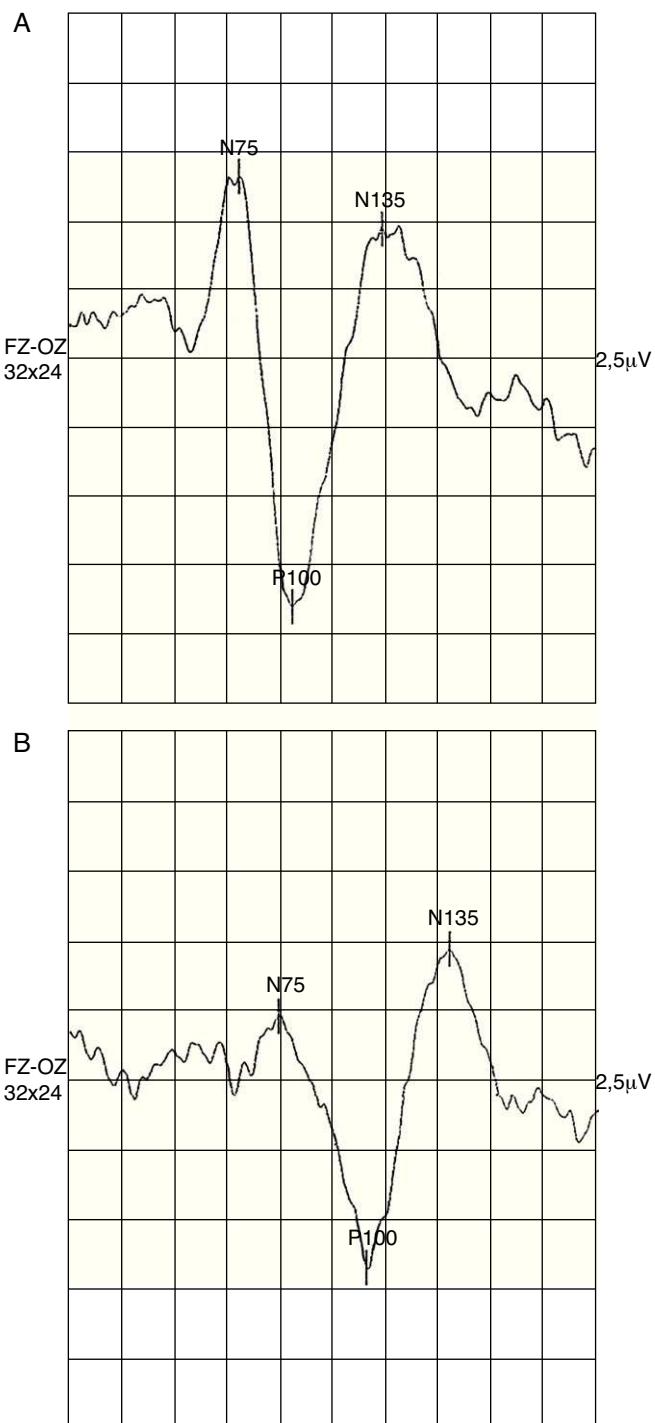


Figura 1 – Potenciales evocados visuales. A) Representación de las respuestas fisiológicas normales del potencial evocado visual tanto en latencias como amplitudes. B) Ejemplo de potencial evocado visual en paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple; en el que apreciamos retraso en la latencia del componente P100 y disminución de su amplitud.

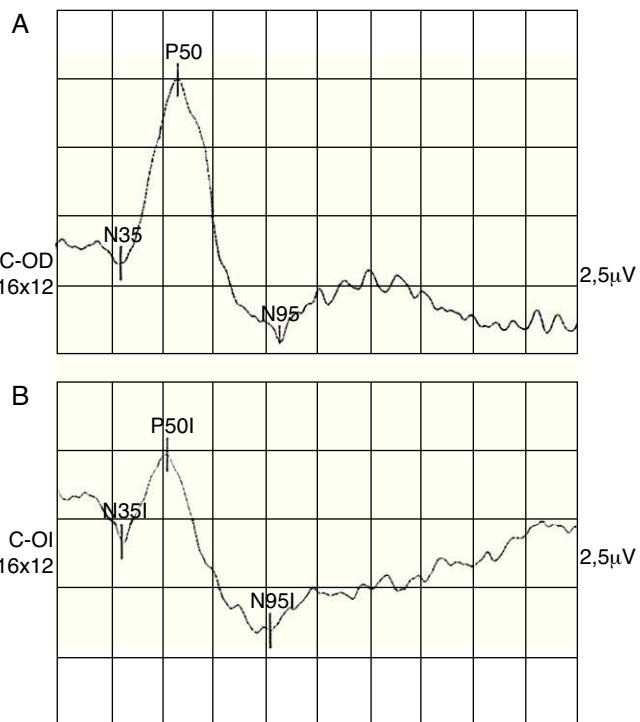


Figura 2 – Electrotoretinograma Pattern. A) Representación de las respuestas fisiológicas normales del electrotoretinograma Pattern, donde se pueden apreciar los componentes N35, P50 y N95, así como los valores de sus latencias y amplitudes. B) Ejemplo de electrotoretinograma Pattern en un paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple, en el que se detecta un retraso en la latencia del componente N95 y un descenso en la amplitud de los componentes P50 y N95.

Aunque el origen exacto del PERG no esté totalmente aclarado, los estudios previos sugieren que el componente N95 del PERG está relacionado con la función de las células ganglionares de la retina. La P50 deriva parcialmente de la célula ganglionar, pero también hay una contribución de estructuras distales a las células de ganglionares de la vía visual⁵. Esto implica que los procesos que dañen a las células ganglionares y/o fibras nerviosas ópticas afectarán fundamentalmente al componente N95, mientras que los procesos de la retina más externa afectarán principalmente al componente P50^{6,7}.

Existen múltiples enfermedades neurodegenerativas con afectación de la vía visual que pueden evaluarse mediante pruebas electrofisiológicas. Las más estudiadas son la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson, aunque también se han realizado estudio en diferentes ataxias, demencias o en la esclerosis lateral amiotrófica.

La enfermedad de Alzheimer es una patología irreversible y progresiva del cerebro que lentamente destruye la memoria y las aptitudes del pensamiento, y con el tiempo, hasta la capacidad de llevar a cabo las tareas más simples. En la mayoría de las personas afectadas con esta enfermedad, los síntomas aparecen por primera vez después de los 60 años de edad y es la causa más común de demencia en las personas mayores.

En España se calcula que unas 500.000 personas la padecen y, debido al progresivo envejecimiento de nuestra sociedad, se anticipa un importante aumento de su prevalencia. Dos son los hallazgos microscópicos que generan su patogenia: las placas seniles y los ovíos neurofibrilares. Las placas seniles son depósitos de una proteína insoluble llamada b-amiloide (bA) que provoca degeneración neuronal, puesto que engloba y distorsiona progresivamente los elementos nobles, somas y prolongaciones neuronales (axones y dendritas). Los ovíos neurofibrilares están conformados por una proteína del citoesqueleto modificada (la proteína Tau) y distorsionan la arquitectura de los neurotúbulos y microfilamentos hasta tal punto que impiden el flujo axonal. Las pruebas neurofisiológicas aportan gran información sobre el estado la vía visual en estos pacientes⁸. Estudios previos demuestran que existe una reducción de la amplitud de los PEV así como un aumento de la latencia del componente P100⁹⁻¹³. En cuanto a los PERG, Parisi et al. reportaron un aumento significativo de las latencias de los componentes P50 y N95, así como una reducción de sus amplitudes¹⁴.

En la enfermedad de Parkinson, sin embargo, se produce una pérdida selectiva de neuronas dopamínergicas, principalmente a nivel de los ganglios basales cerebrales. La retina contiene neuronas dopamínergicas, que se encargan de modular el campo receptivo de las células ganglionares para conferir la sensibilidad al contraste y la visión cromática¹⁵. Estudios previos han demostrado que la extensión de la dopamina en las células retinianas es menor en pacientes con enfermedades degenerativas¹⁶. Algunos investigadores ya han demostrado que simples cambios en los neurotransmisores alteran tanto la latencia como la amplitud de los PEV¹⁷⁻¹⁹. Nightingale et al. encontraron un incremento progresivo en la latencia y una caída de la amplitud del PERG en pacientes con enfermedad de Parkinson²⁰.

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa en la que confluyen procesos de inflamación, desmielinización y daño axonal. Los estudios demuestran, con evidencias claras, que el daño axonal que ocurre en los pacientes con esta patología se relaciona con su discapacidad funcional permanente^{21,22}. Puede observarse desde etapas iniciales de la enfermedad y monitorizarse mediante pruebas que evalúen la capa de fibras nerviosas de la retina. La utilidad de los PEV en la esclerosis múltiple ha sido demostrada por distintos autores²³⁻²⁵. Almarcegui et al. compararon pacientes con esclerosis múltiple con sujetos sanos mediante pruebas electrofisiológicas de la visión y evidenciaron una reducción de la amplitud del componente P100 de los PEV y un retardo en su latencia²⁶. Como la degeneración retrógrada de las células ganglionares de la retina ocurre en las enfermedades del nervio óptico y el origen del PERG está relacionado con la función de las mismas, se puede inferir que el PERG podría ser anormal en pacientes con esclerosis múltiple^{27,28}. Una incidencia variable de anormalidades en el PERG ha sido descrita en algunos estudios²⁷⁻³¹. Holder observó que el 85% de los PERG patológicos se debían únicamente del componente N95, y sostuvo que estos hallazgos se modifican con el tiempo²⁴.

No existen pruebas específicas para poder diagnosticar y tipificar las enfermedades neurodegenerativas, las cuales además pueden ser confundidas entre sí especialmente en fases precoces (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer con

la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Lewy). Por otro lado, los criterios empleados para el diagnóstico no siempre están estandarizados y pueden variar de unos centros a otros, por lo que debemos incidir en la utilidad de las pruebas electrofisiológicas, como son los PEV, que exploran la integridad de la vía visual valorando la función desde los fotorreceptores (especialmente del área central) hasta el córtex occipital, pasando por las células bipolares y las células ganglionares. El PERG también resulta útil para clarificar el diagnóstico si bien debemos tener en cuenta que es más específico de la actividad de las células ganglionares, por lo que resulta más adecuado para el estudio de las enfermedades neurodegenerativas como prueba diagnóstica complementaria. En un 40% de los casos de neuritis óptica desmielinizante encontramos alteraciones del PERG: se produce una reducción de la amplitud de la onda N95 inicialmente acompañada de una reducción de la onda P50. Mientras que esta última suele recuperarse en varias semanas, la onda N95 persiste disminuida. El grado de afectación de la amplitud de la onda P50 en las fases iniciales de la neuritis podría ser predictivo del potencial de recuperación visual³⁰. Por tanto, el uso del PERG resulta muy útil para mejorar el diagnóstico de las neuritis ópticas y para acelerar el proceso a la hora de llegar a un diagnóstico definitivo en la esclerosis múltiple, ya que la confirmación de un episodio de neuritis óptica es considerado un criterio diagnóstico en esta enfermedad³¹.

En conclusión, las pruebas electrofisiológicas se deben aplicar específicamente como parte del protocolo de exploración en el campo de la neurooftalmología, pudiendo aportar ventajas en el diagnóstico e información útil para ayudar al neurólogo en el proceso de la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. Por estos motivos, muchos autores consideran que la evaluación de las enfermedades neurodegenerativas mediante pruebas neurológicas, electrofisiológicas, oftalmológicas y radiológicas constituye una sinergia importante para la adecuada exploración neurooftalmológica de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:531-61.
- Holder GE. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye.* 2004;18:1133-43.
- Fishman AG, Sokol S. *Electrophysiologic testing: in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1990.
- Porciatti V. Non linearities in the focal ERG evoked by pattern and uniform-field stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;8:1306-13.
- Holder GE. En: Heckenlively R, Arden GB, editors. *The pattern electroretinogram, II*. Massachusetts: Institute of Technology; 2006. p. 341-5.
- Uclés P, Almarcegui C, Fernández FJ, Honrubia FM. Early diagnosis of glaucoma with pattern-ERG. *J Fr Ophthalmol.* 1997;20:90-6.
- Hull BM, Drasdo N. The influence of age on the pattern-reversal electroretinogram. *Ophthal Physiol Opt.* 1990;10:49-53.

8. Palace J. Inflammation versus neurodegeneration: consequences for treatment. *J Neurol Sci.* 2007;259:46-9.
9. Partanen J, Hartikainen P, Könönen M, Jousmäki V, Soininen H, Riekkinen P. Prolonged latencies of pattern reversal visual evoked early potentials in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1994;8:250-8.
10. Pollock VE, Schneider LS, Chui HC, Henderson V, Zemansky M, Sloane RB. Visual evoked potentials in dementia: a meta-analysis and empirical study of Alzheimer's disease patients. *Biol Psychiatry.* 1989;25:1003-13.
11. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard A, Bergman H. Visual retinocortical function in dementia of the Alzheimer's type. *Gerontology.* 2002;48:197-203.
12. Katz B, Rimmer S, Iragui V, Katzman R. Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Ann Neurol.* 1989;26:221-5.
13. Trick GL, Barris MC, Bickler-Bluth M. Abnormal pattern electroretinogram in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol.* 1989;26:226-31.
14. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1860-7.
15. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm.* 2009;116:1493-501.
16. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology.* 1992;42:887-90.
17. Dyer RS, Howell WE, Macphail RC. Dopamine depletion slows retinal transmission. *Exp Neurol.* 1981;71:326-40.
18. Onofri M, Bodis-Wollner I. Dopamine deficiency causes delayed visual evoked potentials in rats. *Ann Neurol.* 1982;11:484-90.
19. Shagass C. Pharmacology of evoked potentials in man. Washington: Public Health Service Publication editors; 1968, p:483-92.
20. Nightingale S, Mitchell KW, Howe JW. Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49:1280-7.
21. Lassmann H, Suchanek G, Ozawa K. Histopathology and the blood-cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36:S42-6.
22. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338:278-85.
23. Corallo G, Cicinelli S, Papadia M, Bandini F, Uccelli A, Calabria G. Conventional perimetry, short-wavelength automated perimetry, frequency-doubling technology, and visual evoked potentials in the assessment of patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15:730-8.
24. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005;58:383-91.
25. Weinstock-Guttmann B, Baier M, Stockton R, Weinstock A, Justinger T, Munschauer F. Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003;9:529-34.
26. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, García E, Fernández FJ, Martín J, et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin.* 2010;40:129-35.
27. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern evoked potential. A personal clinical review of 743 eyes. *Eye.* 1997;11:924-34.
28. Holder GE. The incidence of abnormal pattern electroretinography in optic nerve demyelination. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;78:18-26.
29. Falsini B, Porrello G, Porciatti V, Fadda A, Salgarello T, Piccardi M. The spatial tuning of state pattern electroretinogram in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 1999;6:151-62.
30. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2520-7.
31. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121-7.