

Universidad Miguel Hernández de Elche

Importancia de los movimientos sacádicos en las enfermedades neurológicas: metanálisis y estudio experimental.

Doctorando: Dr. José Javier Hernández Martínez

Director de tesis: Dr. Eduardo Fernández Jover



INDICIOS DE CALIDAD

La Tesis Doctoral titulada “*Importancia de los movimientos sacádicos en las enfermedades neurológicas: Metanálisis y estudio experimental*”, realizada por D. José Javier Hernández Martínez con DNI 44763262, bajo la dirección del Profesor Eduardo Fernández Jover, se presenta en la modalidad de Tesis Convencional con los siguientes índices de calidad según el Campo 4 de Ciencias Biomédicas:

Publicaciones científicas:

J.J. Hernández Martínez, E. Sánchez Duran, M. Menchón Bofill, A. Collado Cañas. Encefalopatía postanóxica tras episodio de muerte súbita reanimada. Cómo minimizar los daños. *Rehabilitation*. Volumen 53, Issue 2, April-June 2019, Pages 111-115.

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.rh.2019.01.003>



El abajo firmante, Eduardo Fernández Jover, Catedrático de Biología Celular y Director del Grupo de Neuroingeniería Biomédica de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

INFORMA:

Que la memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad Miguel Hernández de Elche por D. José Javier Hernández Martínez, con DNI 44763262, titulada "*Importancia de los movimientos sacádicos en las enfermedades neurológicas: Metanálisis y estudio experimental*" ha sido realizada bajo su dirección.

Que ha revisado los contenidos científicos y los aspectos formales del trabajo y da su conformidad para su presentación a la Comisión de Doctorado de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firma el presente documento en Elche a 3 de Junio de 2019.

Fdo. Eduardo Fernández Jover



JOSÉ MANUEL PÉREZ PÉREZ, Coordinador del Programa de Doctorado en Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche por Resolución Rectoral 0169/17, de 1 de febrero de 2017:

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada *“Importancia de los movimientos sacádicos en las enfermedades neurológicas: Metanálisis y estudio experimental”* ha sido realizada por D. José Javier Hernández Martínez con DNI 44763262, bajo la dirección del Profesor Eduardo Fernández Jover, y da su conformidad para que sea presentada a la Comisión de Doctorado de la Universidad Miguel Hernández.

Para que así conste, firma el presente Certificado en Elche a 3 de Junio de 2019.

Profesor José Manuel Pérez Pérez
Coordinador del Programa de Doctorado en Bioingeniería

ÍNDICE:

1) Índice	1
2) Abreviaturas	5
3) Resumen	6
4) Introducción	8
a) Historia de los movimientos sacádicos	8
i) Primeros hitos en el conocimiento médico de las enfermedades oculares:	
Edad Antigua	8
ii) Evolución del conocimiento ocular en la Edad Media	11
iii) La Edad Moderna y la búsqueda del diagnóstico	12
iv) La Edad Contemporánea. Época del conocimiento científico y la evolución del conocimiento del movimiento ocular	13
b) Conocimiento del movimiento ocular	17
i) Movimientos automáticos	17
(1) Reflejo Vestíbulo-Ocular.	
(2) Reflejo Optocinético.	
ii) Movimientos voluntarios	18
(1) Movimientos sacádicos o de refijación.	
(2) Movimientos de seguimiento o persecución lenta.	
(3) Movimientos de vergencia.	
(4) Fijación ocular.	
c) Neurofisiología del sistema generador de movimientos sacádicos	21
i) Generador de sacádicos. Tronco encefálico	21
ii) Colículo superior	23

iii)	Conexiones aferentes de las capas superficiales del colículo superior	25
(1)	Fibras retinotectales.	
(2)	Fibras corticotectales.	
(3)	Fibras subcorticales.	
iv)	Conexiones aferentes de las capas intermedia y profunda del colículo superior	29
v)	Conexiones eferentes del colículo superior	30
vi)	Sistema óptico accesorio y núcleo del tracto óptico	32
vii)	Los campos oculares frontal y parietal	33
d)	Generación y captación de las señales bioeléctricas del Electro-oculograma (EOG)	34
i)	Generación de la señal de EOG	35
ii)	Características de las señal del EOG (ISCEV 2018)	38
5)	Objetivos del estudio	40
a)	Objetivos principales	41
b)	Objetivos secundarios	41
6)	Material y métodos	43
a)	Metanálisis de los movimientos sacádicos: Revisión sistemática de la literatura	43
b)	Estudio y cuantificación de los movimientos sacádicos	45
i)	Protocolo de selección de sujetos normales para el estudio experimental: Criterios de inclusión y exclusión	45
ii)	Estudios de Electroculagrafía (EOG)	46
iii)	Electrodos, disposición y características	47
iv)	Impedancia de la interfaz piel-electrodo	49
(1)	Técnica de registro del EOG.	
v)	Desarrollo de la plataforma experimental	51
vi)	Electrodos: SynAmps2 64-Channel-Quick-Cap	51
vii)	Sistema de registro y amplificación. Synamps 2 Neuroscan	53
viii)	Interacción del software Psychopy con el equipo de registro SynAmps2 Neuroscan	56

ix)	Creación de los estímulos Visuales	56
x)	Calibrado del monitor	58
xi)	Unidades de medida	60
xii)	Presentación de estímulos	62
xiii)	Problemas de tiempo y sincronización	67
xiv)	Interacción del software psychopy con el equipo de registro de señales neuroscan	69
xv)	Filtrado de la señal	70
xvi)	La transformada wavelet	71
xvii)	Análisis de datos. Matlab	80
7)	Resultados	82
a)	Evaluación de los estudios científicos sobre los movimientos sacádicos	82
i)	Década de los años 50	83
ii)	Década de los años 60	84
iii)	Década de los años 70	86
iv)	Década de los años 80	94
v)	La evolución del conocimiento de los movimientos sacádicos en las diferentes enfermedades neurológicas	96
	(1) Los movimientos sacádicos en la Esquizofrenia.	
	(2) Los movimientos sacádicos en la enfermedad de Parkinson idiopática y en las presentaciones atípicas de enfermedad de Parkinson (parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, ...).	
	(3) Los movimientos sacádicos en la Miastenia Gravis y otras enfermedades de la placa neuromuscular.	
	(4) Los movimientos sacádicos en las enfermedades cerebrovasculares.	
	(5) Los movimientos sacádicos en los tumores.	
	(6) Los movimientos sacádicos en la Esclerosis Múltiple.	
	(7) Los movimientos sacádicos en la demencia.	
	(8) Los movimientos sacádicos en Epilepsia.	

b) Desarrollo y validación de una nueva plataforma experimental para el estudio de los movimientos sacádicos	142
i) Resultados mediana sacada y antisacada para la fovea	144
ii) Resultados mediana sacada y antisacada en la mácula	147
iii) Resultados mediana sacada y antisacada en parafovea	150
iv) Variaciones con respecto a sujetos patológicos	153
v) Valores normales en una población sana	154
8) Discusión	158
9) Conclusiones	164
10) Bibliografía	165
11) Anexo I. Consentimiento informado	190
12) Anexo II. Pacientes seleccionados en el estudio	197
13) Anexo III. Encefalopatía postanóxica tras episodio de muerte súbita reanimada, Cómo minimizar los daños	206

2. Abreviaturas.

AP → Acinesia Pura.

CDP → Complejo Demencia-Parkison.

DCB → Degeneración Cortico Basal.

DFT → Demencia Fronto-Temporal

DFT-EMN → Demencia Fronto-Temporal con Enfermedad de Motoneurona.

EA → Enfermedad de Alzheimer.

ECJ → Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

EDSS → Expanded Disability Status Scale.

EH → Enfermedad de Huntington.

EM → Esclerosis Múltiple.

EMG → Electromiograma o Electromiografía.

EOG → Electrooculograma o Electrooculografía.

FLM → Fascículo longitudinal medial.

MESH → Medical Subject Headings.

MG → Miastenia Gravis.

MMSE → Mini Mental State Examination

MSs → Movimientos Sacádicos

NO → Neuritis Óptica.

OI → Oftalmoplejía Internuclear.

PEV → Potenciales Evocados Visuales.

PSP → Parálisis Supranuclear Progresiva.

SEL → Síndrome de Eaton-Lambert.

SNC → Sistema Nervioso Central.

SPECT → Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica.

SW → Síndrome de Wallenberg.

VIH → Virus de Inmunodeficiencia Humana.

VPP → Valores Predictivos Positivos.

VPN → Valores Predictivos Negativos.

3. Resumen.

Pese a la importancia que tienen los movimientos sacádicos para la visión, no se han realizado muchos estudios sistemáticos de los mismos, no existen protocolos sencillos para su estudio y no disponemos de datos de su posible alteración en diferentes alteraciones neurológicas. Por todo ello el principal objetivo del presente trabajo es profundizar en el conocimiento de los movimientos sacádicos y su relación con distintas patologías en la literatura biomédica a lo largo de la historia. Para desarrollar y validar nuevos protocolos que permita el estudio y la cuantificación de los movimientos sacádicos en un entorno clínico. Nuestros resultados han puesto de manifiesto que existen diferencias significativas en los movimientos sacádicos en condiciones de visión fotópica y visión escotópica, de manera que se produce una respuesta más rápida en condiciones de visión fotópica, y que cuando el objeto es mayor la fijación se alcanza en la fovea más rápido que cuando el objeto es más pequeño. Además, el valor más sensible y el que proponemos para caracterizar las sacadas es la latencia tanto en el eje horizontal como en el eje vertical. Aunque todavía son necesarios más estudios, nuestros datos preliminares sugieren que el protocolo presentado en esta Tesis es capaz de detectar alteraciones significativas de los movimientos sacádicos en distintas patologías neurológicas.

Abstract:

Despite the importance of saccades for vision, there have not been many systematic studies of them, there are no simple protocols for their study and we do not have data on their possible alteration in different neurological disorders. Therefore, the main objective of this work is to deepen the knowledge of saccades movements and their relationship with different pathologies in biomedical literature throughout history. To develop and validate new protocols that allow the study and quantification of saccades in a clinical setting. Our results have shown that there are significant differences in saccadic movements under conditions of photopic vision and scotopic vision, so that a faster response occurs in conditions of photopic vision, and that when the object is greater the fixation is reached in the fovea faster than when the object is smaller. In addition, the most sensitive value and the one we propose to characterize the saccades is the latency on both the horizontal axis and the vertical axis. Although more studies are still necessary, our preliminary data suggest that the protocol presented in this is capable of detecting significant alterations of saccades in different neurological pathologies.

4. Introducción.

Los movimientos sacádicos son movimientos coordinados de ambos ojos que se producen cuando un objeto entra en el campo de visión de un sujeto. Permiten proyectar la imagen de dicho objeto en la retina y poseen unas cualidades características que los definen, como son la latencia, velocidad, amplitud y duración. Estas cualidades pueden verse afectadas en diferentes patologías y alteraciones neurológicas.

a. Historia de los movimientos sacádicos.

i. Primeros hitos en el conocimiento médico de las enfermedades oculares: Edad Antigua.

La primera referencia escrita que nos habla de enfermedades oculares, es una diorita estela con forma de dedo índice de 2.25 metros de altura escrita en lengua acadia, y con escritura cuneiforme conocida como el *códice de Hammurabi* datado en 1754 a.n.e. y que consta de 282 leyes, en las cuales se nombre la cirugía del ojo, el precio que se debía pagar por la técnica y las consecuencias de una buena y una mala praxis ^(45, 46, 47).



Figura 10. Códice de Hammurabi

La primera cultura que deja por escrito sus conocimientos médico-quirúrgicos es la Egipcia. Aunque el texto médico más antiguo es el Papiro de Rameseum de 1900 a.n.e, en el solo encontramos recetas médicas que en general hacen referencia a la rigidez de las extremidades. El Papiro de Kahum de 1850 a.n.e es un tratado de Ginecología. Es posiblemente el Papiro de Ebers el primero que hace referencia a la patología oftalmológica, pero solo eran conocidas las estructuras externas del ojo, limitado a la pupila, la esclerótica, párpados, pestañas y ojos. Otros papiros posteriores han hablado de enfermedades oculares pero no se hace mención al menos en las traducciones actuales de que los egipcios conocieran las sacadas ⁽⁴⁸⁾.



Figura 11. Papiro de Ebers

Los primeros estudios del ojo y su relación con el cerebro son de Almeón de Crotona (510 a.n.e), experimentó con animales vivos, realizó disecciones del nervio óptico para poder estudiar la visión. También ha colaborado en el estudio de la medicina mediante el establecimiento de la conexión entre el cerebro y los órganos de los sentidos. Esbozó los caminos de los nervios ópticos, así como afirmar que el cerebro es el órgano de la mente ^(49,50). Se atribuye a Herófilo de Calcedonia (Bitinia 335 a.n.e - 280 a.n.e.) que fue un médico griego de la Escuela de Alejandría la descripción de la retina ⁽⁵¹⁾.

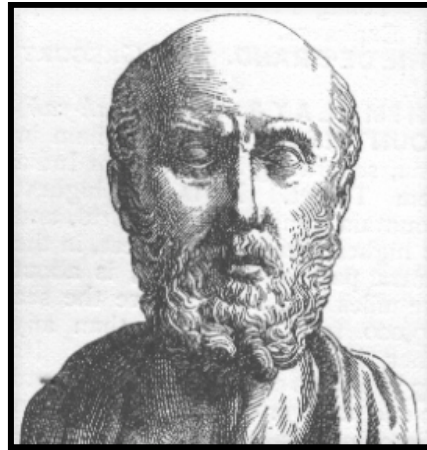


Figura 12. Almeón de Crotona

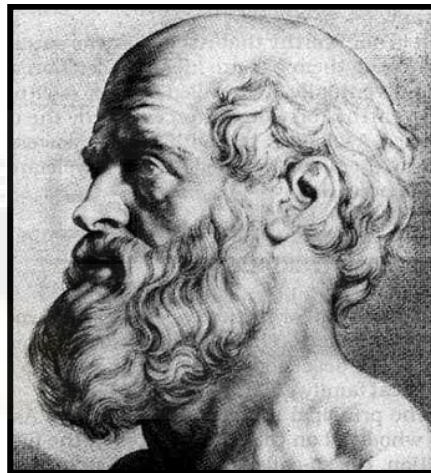


Figura 13. Herófilo de Calcedonia

ii. Evolución del conocimiento ocular en la Edad Media.

En el siglo XI Ibn al Haytham (Alhazen) (965 d.n.e – 1040 d.n.e) también llamado al-Basri o el físico, observó movimientos rápidos de los ojos durante la lectura y fue capaz de discriminar que el ojo humano tenía visión central y periférica. Así como el estudio de la visión binocular ⁽⁵²⁾. En el siglo XV Leonardo de Vinci (1452 d.n.e – 1519 d.n.e) pudo haber sido la primera persona de Europa en reconocer ciertas cualidades ópticas especiales del ojo. Su principal hallazgo experimental era que sólo hay una visión nítida y clara en la que denominaba línea óptica "línea de visión" que termina en la fóvea . A pesar de que no hizo uso de estas palabras literalmente, es en realidad el padre de la moderna distinción entre la visión foveal (un término más preciso de la visión central) y la visión periférica . Sin embargo, Leonardo no sabía que la retina es la capa sensible y todavía cree que el objetivo es el órgano de la visión ^(53, 54).

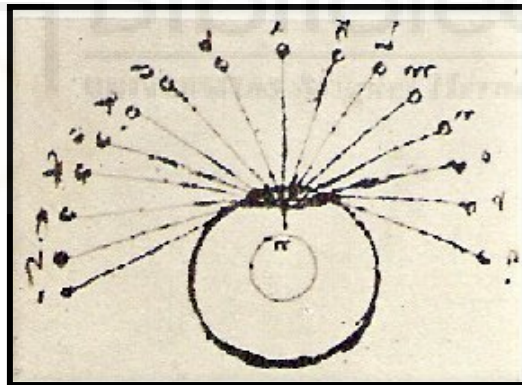


Figura 14. Grabado de Vinci: el ojo tiene una línea central y todo lo que llega al ojo a través de esta vía central puede verse claramente.

iii. La Edad Moderna y la búsqueda del diagnóstico.

En el siglo XVII con la generalización de la práctica de la autopsia, que en aquellos momentos estaba aconteciendo y la inclusión de sus resultados como parte de la historia clínica, tal como lo demuestra el gran número de repertorios patográficos que por entonces se editan acompañados de informe anatomopatológico. El médico disecciona cada vez con más frecuencia, y lo hace guiado por una intención de búsqueda: busca la confirmación o la refutación de un diagnóstico clínico establecido, busca la lesión que justifique el cuadro clínico y la muerte del paciente para por fin encontrar el lugar de asiento de esa lesión. Está intentando con ello conseguir un mejor conocimiento de la enfermedad y de las causas de muerte.

Destacar en este siglo a Johann Jakob Wepfer (23 dic 1620 a 26 dic en 1695) recordado por su trabajo sobre la enfermedad cerebrovascular que se recoge en su libro de 1658 “*Historiae apoplectorum*”, en sus textos aparecen relaciones clínico y anatomopatológicas. Hace constar la aparición de hormigueos, debilidad en brazos, debilidad en piernas y el vértigo. Se puede intuir que el reconocer el vértigo en un paciente con enfermedad cerebrovascular es una de las primeras declaraciones de sacadas anormales presentes en textos médicos. No nombrada como tal pero si entendida como nistagmos y por tanto como una presentación patológica de una sacada (55,56).

El primer material en el que encontramos algo sobre Electromiografía (EMG) es de Francesco Redi en 1666. Redi descubrió un músculo altamente especializado en la Raya Eléctrica que generaba electricidad (57). En 1773 John Walsh pudo demostrar que el tejido muscular de la Raya Eléctrica tenía la capacidad de generar una chispa de electricidad (58). En 1792, en una publicación titulada *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius* escrita por Luigi Galvani, aparecía que el autor demostraba que la electricidad podía iniciar contracciones musculares (59).

iv. La Edad Contemporánea. Época del conocimiento científico y la evolución del conocimiento del movimiento ocular.

Las primeras investigaciones relativas a la percepción visual fueron las de Valentius en 1844, quien estudiaba la extensión de la percepción. Sus experimentos mostraron que somos capaces de ver tres o cuatro letras simultáneamente. Sin embargo, a pesar de este resultado, creía que cada letra era percibida separadamente. En 1866 Hermann von Helmholtz se preocupa por describir el ojo como objeto en movimiento como expresa en su manual de óptica fisiológica ^(60, 61).

En 1859 Alfred Wilhem Volkmann construye el taquistoscopio primitivo. Este aparato sirve para la medición de aspectos sobre la percepción. Se conocen dos taquistoscopios, el taquistoscopio mecánico de Wundt y el taquistoscopio de ángulo o de Netschaieff. Del primer taquistoscopio tenemos constancia cuando se inauguró el primer laboratorio en 1879 en la Universidad de Leipzig. Este fue dedicado exclusivamente a los estudios psicológicos, y este evento marcó el nacimiento oficial de la psicología como un campo independiente de estudio. El segundo taquistoscopio denominado de ángulo o de Netschaieff, no aparece atribuido a ninguna persona. Pero aparece en un registro de máquinas relacionadas con fisiología de Zimmermann de 1912, según los documentos analizados se atribuye su construcción en torno al 1880-1885, y parece que el autor es Alexander Petrovich Nechaev, ruso nacido en 1870 y su nombre ha ido derivando a Alexander Petrovich Netschaieff, pero no queda claro su origen por completo ^(62, 63, 64, 65).

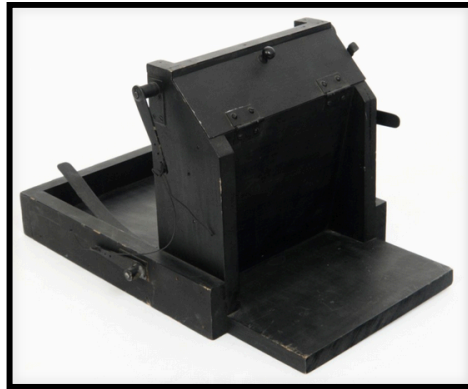


Figura 15. Taquistoscopio de A. W. Volkmann



Figura 16. Taquistoscopio de Wundt



Figura 17. Taquistoscopio de Nechaev

El primer registro de EMG fue realizado por Marey en 1890, quién acuñó el término de electromiografía, no obstante, el primer trabajo en que se realiza la medición de una sacada es realizado por Raymond Dodge y su alumno de honor el señor Quittmeyer en el año 1898. De esta manera consigue obtener dos valores de la sacada, uno que correspondía a Quittmeyer de 162 msg y otro de él mismo de 170 msg. Este resultado les permite emitir una recomendación, que tiempo sería necesario para que una imagen no fuera captada por el ojo humano, recomendando un tiempo bastante inferior a los resultados obtenidos en laboratorio < 100 msg. Publicado en 1898 por Erdamnn y Dodge, que fue defendido en el congreso de Viena en 1904, en este mismo congreso se presentó el taquiscopio con motor eléctrico de Schumann⁽⁶⁶⁾.

Es en 1907 cuando Louis Émile Javal (5 mayo 1839 - 20 enero 1907) publica *Annales d'oculistique* en una serie que llevó por título *Essai sur la physiologie de la lecture*, que recoge datos desde 1878 a 1879 donde fue el primero en describir los movimientos oculares durante la lectura. Evidenció que los ojos no se mueven de forma continua a lo largo de una línea de texto, ya que hacen movimientos cortos y rápidos (sacadas) entremezcladas con fijaciones. Realizó importantes contribuciones a la oftalmología, junto con su alumno Hjalmar August Schiøtz diseñaron un queratómetro conocido como oftalmómetro de Javal-Schiøtz. Pero a Javal no se le atribuyen mediciones sobre las sacadas⁽⁶⁷⁾.

Al mismo tiempo se fue desarrollando otro tipo de dispositivos para el seguimiento de los ojos mediante energía electromagnética. En 1883, Lamarre fue el primero en utilizar una conexión mecánica, mediante la colocación de una aguja roma en el párpado superior del participante. La aguja recogió el sonido producido por cada sacada, y se transmite como un clic débil para la oreja del experimentador a través de un amplificador de membrana y un tubo de goma. La lógica detrás de este dispositivo es que los movimientos sacádicos son más fáciles de percibir y registrar auditivamente que visualmente⁽⁶⁸⁾.

En 1889, Edmund B. Delabarre inventó un sistema de medición de los movimientos de los ojos, mediante la grabación directamente en un tambor giratorio por medio de un lápiz y con una conexión mecánica directa a la córnea ⁽⁶⁹⁾.

En 1902 Gotch midió las respuestas electrofisiológicas en los ojos de las ranas ⁽⁷⁰⁾ y en 1908 Einthoven y Jolly reconocieron la onda que en su momento fue llamada onda C del electroretinograma. Es en este momento cuando se empieza a medir las corrientes eléctricas generadas en el ojo, considerando al ojo como un dipolo donde la córnea es el polo positivo y la retina es el polo negativo ⁽⁷¹⁾.

En 1909 Buys diseña el fotonistagmógrafo, precedente al actual electrooculógrafo y publicará en 1924 el “Contribution à l’étude du nystagmus oculaire de la rotatio chez l’homme”. En 1922 publica E. Schott en Colonia (Alemania) su trabajo “Sobre el registro del nistagmo y otros movimientos del ojo por medio del galvanómetro de cuerda”, iniciando una nueva era que alcanza su máximo desarrollo con la aplicación de los amplificadores diferenciales a partir de la década de 1940 ⁽⁷²⁾.

A partir de aquí el conocimiento ha progresado muy rápidamente y desde los años 50 hasta la actualidad se han publicado 5038 trabajos científicos que e ha revisado de forma sistemática en nuestro apartado de resultados.

Estas pruebas fisiológicas oculares no se han trasladado a la práctica clínica real y no se realizan de forma habitual en los entornos médico-quirúrgicos hospitalarios.

b. Conocimiento del movimiento ocular.**i. Movimientos automáticos.**

Son los movimientos que permiten la compensación de los movimientos de la cabeza (reflejos vestibulo-oculares) y del entorno visual (reflejos optocinéticos) para estabilizar la imagen retiniana y posibilitar la fijación voluntaria de la mirada en un determinado punto ^(1,2).

1. Reflejo Vestíbulo-Ocular.

Los movimientos de la cabeza son captados por los receptores de aceleración angular de los canales semicirculares del laberinto posterior, que emiten señales rápidamente (con un tiempo de latencia de unos 16 ms) para generar movimientos oculares que contrarrestan el desplazamiento de la cabeza asegurando la estabilidad de la imagen en la retina.

2. Reflejo Optocinético.

Permite que fijemos la mirada en un punto del campo visual, que ocupa la visión central, aunque los estímulos visuales del campo periférico estén en movimiento. El sistema optocinético asiste al sistema vestibular en los desplazamientos cefálicos de velocidad constante.

ii. Movimientos voluntarios.

1. Movimientos sacádicos o de refijación.

Son desplazamientos rápidos de los ojos entre dos puntos de fijación. El rastreo visual de una escena se produce mediante una sucesión de movimientos sacádicos (MSs) y las correspondientes fijaciones entre ellos. Los MSs pueden ser ejecutados voluntariamente y autoinducidos (no provocados por la aparición de un estímulo específico) o en respuesta a estímulos visuales. La mayoría de estos últimos se realizan para dirigir la mirada hacia el nuevo estímulo (prosacadas) pero también pueden alejarse de él (antisacadas). Existen MSs involuntarios como respuestas reflejas de orientación desencadenadas por la aparición súbita de un estímulo en la periferia del campo visual, y los MSs del sueño REM (rapid eye movement). En conjunto, una persona normal realiza más de 200.000 movimientos sacádicos a lo largo del día. Los movimientos sacádicos pueden caracterizarse por una serie de parámetros, que se presentan de manera resumida en la tabla 1 ^(1,3,4).

Movimientos Sacádicos	
Amplitud máxima	30 ° desplazamientos superiores requieren movimientos de la cabeza.
Duración	30-120 ms según la amplitud del desplazamiento
Velocidad máxima	Alcanzada durante la sacada: hasta 700°/sg.
Relación principal	Relación constante entre amplitud y velocidad máxima: a mayor amplitud del movimiento mayor velocidad máxima. La dirección y la velocidad no se pueden modificar una vez lanzado el movimiento.
Latencia o tiempo de reacción sacádica	Tiempo entre la aparición de un estímulo y el inicio de la sacada: 180-300 ms. En condiciones normales se producen movimientos de menor latencia (80-100 ms) llamados sacádicos exprés. Dependen de un predominio de los mecanismos reflejos de respuesta a estímulos
Período refractario motor	100-200 ms siguientes al término de una sacada durante los cuales no puede iniciarse voluntariamente un nuevo movimiento sacádico
Tiempo mínimo de fijación	200-350 ms, comprende el periodo refractario motor y un tiempo de procesamiento cognitivo del objeto enfocado (50 ms mínimo). Existe una relación directa duración de la fijación y la amplitud de la sacada precedente: la fijación es más larga cuanto mayor ha sido el desplazamiento sacádico anterior

Tabla 1. Parámetros para la caracterización de los movimientos y micromovimientos asociados a la fijación visual.

2. Movimientos de seguimiento o persecución lenta.

Son movimientos voluntarios conjugados de ambos ojos para mantener estabilizada la imagen foveal de estímulos que se desplazan lentamente por el campo visual. Su velocidad se adapta a la del objeto, siempre que no supere los 45°/s.

3. Movimientos de vergencia.

Son movimientos de persecución en los que los ojos siguen direcciones opuestas. Permiten una adecuada alineación binocular en relación con la distancia del punto de fijación para proyectar la imagen sobre la retina de los dos ojos y obtener una única imagen fusionada. En los movimientos de convergencia los ojos se dirigen hacia la línea media para enfocar objetos cercanos mientras que en los movimientos de divergencia sucede lo contrario. En ambos se pueden alcanzar velocidades de unos $10^\circ/s$ y amplitudes de 15° .

4. Fijación ocular.

Cuando fijamos la mirada en un punto determinado, la imagen procedente del mismo incide en la zona de mayor resolución espacial de la retina, es decir, sobre la fovea. Pero durante la fijación los ojos no permanecen totalmente inmóviles, por el contrario, realizan constantes movimientos involuntarios (e independientes para cada ojo) de pequeña amplitud (inferior a 1°). Inmovilizando completamente el ojo durante la fijación se esperaba que la agudeza visual aumentara al evitar la borrosidad debida a los pequeños movimientos oculares. Sin embargo en tales circunstancias se comprobó que la percepción de la imagen desaparecía. Este fenómeno de desvanecimiento (fading), debido a la saturación de los fotorreceptores, es evitado por los micromovimientos oculares durante la fijación. En la tabla 2 presentamos los diferentes movimientos asociados a la fijación ocular ⁽⁵⁾.

Micromovimientos asociados a la fijación ocular	
Derivas fluctuaciones (drifts)	Irregulares, lentos ($0,10/s$), centrífugos y de 2-5 minutos de arco de amplitud.
Microsacadas (flicks)	Muy rápidos, amplitud < 10 , para corregir la posición cuando las derivas han alejado excesivamente la imagen del centro de la fovea o cuando la fijación en un punto estacionario excede los 300-500 ms
Temblor (tremor)	Oscilaciones de alta frecuencia (30-150 Hz) y muy baja amplitud (24 segundos) que se superponen a los otros micromovimientos

Tabla 2. Micromovimientos asociados a la fijación ocular.

c. Neurofisiología del sistema generador de movimientos sacádicos.

i. Generador de sacádicos. Tronco encefálico.

Los movimientos sacádicos son los que permiten redirigir la mirada para conseguir la fijación de un determinado punto en la fóvea, esto es gracias a una descarga eléctrica en el tronco del encéfalo, que alcanza las fibras musculares y permite la realización del movimiento. Este aspecto ha sido revisado por Scudder y cols ⁽⁶⁾, y por Buttner y Buttner-Ennever ⁽⁷⁾.

Las neuronas motoras que permiten los MSs en el plano horizontal presentan una descarga tónica por parte de unas células excitatorias que se localizan en la porción medial del núcleo reticular, en la zona rostral o posterior al núcleo del nervio abducens (VI par craneal) (motor ocular externo) *“recibe su nombre por su inervación sobre el recto lateral que al ser activado provoca un movimiento de externalización del ojo”*. Las células inhibitorias se encuentran en la porción medial del núcleo reticular paragiganto bulbar, que se encuentra caudal al núcleo del nervio abducens.

Estas células excitadores continúan un trayecto homolateral, hasta el núcleo del abducens, mientras que las inhibitorias tienen su efecto sobre el núcleo contralateral. Estas aferencias inhibitorias alcanzan también a los nervios oculomotor (III par craneal) y troclear bilateral (IV par craneal). El III par craneal, que inerva al recto medial, recto superior y recto inferior, recibe aferencias de las aferencias excitadoras a través de la vía internuclear que nace en el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial. Estas fibras siguen un componente homolateral tanto en el mono como en el hombre ⁽⁸⁾.

Con esta distribución nerviosa de los músculos extraoculares podríamos concluir que para la realización de MSs horizontal tendríamos una doble participación, por un lado la aportación del III par craneal y por otro lado la aportación del VI par craneal. Al ser activado el III par craneal, existe una mínima descarga en los rectos superior e inferior, que también son inervados por el III par craneal.

Para los MSs verticales tendríamos una participación exclusiva del III par craneal. Sin embargo al activar también al recto interno se produce una leve descarga en el plano horizontal. Cuando nos salimos de los movimientos puros entra en juego el VI par craneal, y para conseguir movimientos oblicuos se produce un efecto sumatorio de los tres pares craneales, que aporta una determinada carga eléctrica al EOG en ambas coordenadas (horizontal y vertical) ^(9,10,11).

Un ejemplo que nos puede ayudar a comprender este sistema, es el síndrome de Parinaud, en el cual se produce un daño en el núcleo intersticial rostral o en la vía internuclear. Este síndrome está caracterizado por una parálisis de la mirada vertical, por paresia acomodatoria, pupilas midriáticas, nistagmo de convergencia-retracción y retracción del párpado. Deriva de la lesión en el tectum mesencefálico, incluyendo los núcleos adyacentes al colículo superior (origen del III par craneal) y el núcleo oculomotor accesorio (núcleo de Edinger –Westphal), causando la disfunción motora ocular ⁽¹²⁾.

Una vez se ha iniciado el movimiento sacádico debe existir una señal de finalización que indica que se ha alcanzado el lugar seleccionado. Para cumplir esta función activamos las neuronas omnipausa, que se encargan de la supresión de los MS durante la fijación de la mirada. Estas neuronas se localizan en los pares de núcleos del rafe interpuestos del puente, disparan cuando el ojo está fijando, y hacen una pausa antes de un movimiento sacádico y durante el mismo. La información aferente a estas neuronas omnipausa proviene del colículo superior, y de los campos oculares (frontal y suplementario) ^(13,14).

El colículo superior y los campos oculares frontales mediante este complejo sistema de activación y desactivación permite dirigir la mirada a un determinado objeto, este es el fundamento del sistema generador de los movimientos sacádicos.

ii. Colículo superior.

Al colículo superior se le atribuye un papel importante para orientar la conducta, y para dirigir la mirada a un objeto. Presenta un mapa retinotópico en sus capas superficiales; las señales auditivas, somatosensitivas y visuales que inician el movimiento de orientación, convergen en su capa profunda hacia redes de movimientos sacádicos y movimientos de la cabeza (Figura 1) ⁽¹⁵⁾. Esto significa que la imagen que se forma en la retina tiene una referencia punto a punto en el colículo superior, y además esta área mesencefálica recoge el resto de información sensorial y comienza la vía para planificar los movimientos sacádicos.

La zona superficial (capas 1, 2 y 3 del colículo superior) corresponden a:

- Estrato zonal principalmente fibroso.
- Estrato gris superficial
- Estrato óptico.

Recibe aferentes primariamente visuales y da origen a fibras aferentes.

La zona profunda (capas 4, 5, 6 y 7 del colículo superior).

- Estrato gris intermedio.
- Estrato blanco intermedio o estrato lemniscal
- Estrato gris profundo.
- Estrato blanco profundo.

Recibe aferencias multimodales heterogéneas y envía fibras ascendentes y descendentes a centros en el tronco del encéfalo, el tálamo y la médula espinal.

Ambas capas están interconectadas por colaterales axónicas de pequeñas neuronas L de las capas superficiales.

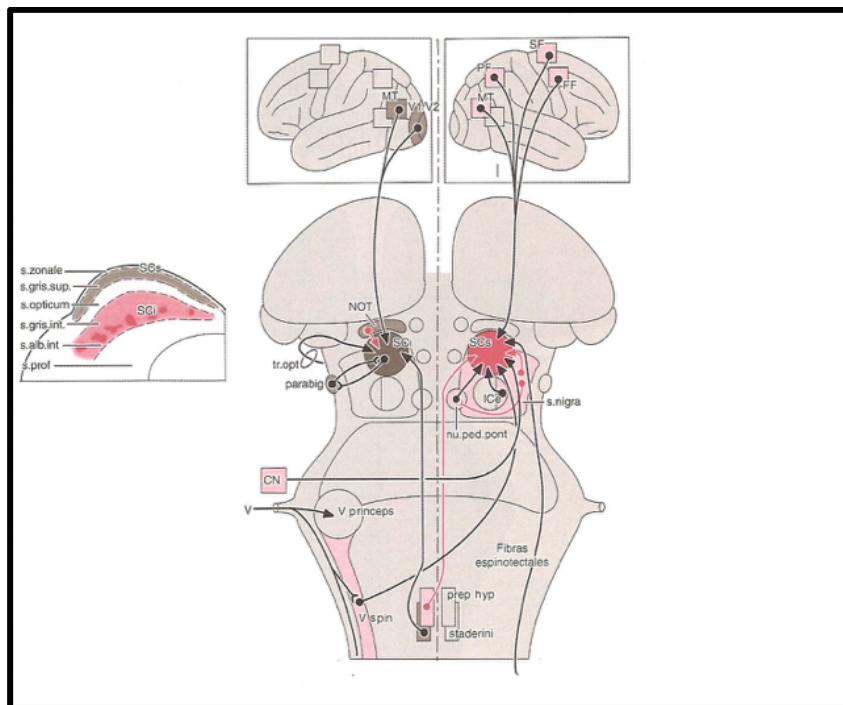


Figura 1. Conexiones aferentes del colículo superior. Las capas del colículo superior están indicadas en la figura pequeña a la izquierda. La acetilcolinesterasa de las capas intermedias (rojo) se distribuye en columnas longitudinales, que aparecen como parches irregulares en este corte trasversal; en las capas superficiales (gris), tiene una distribución más uniforme. La proyección colinérgica hacia las capas intermedias se origina en el núcleo pedunculopontino y para las capas superficiales, en el núcleo parabigeminado. En el diagrama del tronco del encéfalo, las conexiones aferentes de las capas superficiales del colículo están indicadas a la izquierda, las conexiones aferentes de las capas intermedias a la derecha.

iii. Conexiones aferentes de las capas superficiales del colículo superior.

1. Fibras retinotectales.

Las fibras retinotectales tienen su origen en ambas retinas y en la corteza cerebral homolateral, estas fibras retinianas se unen en la mácula lútea para formar el I par craneal ó nervio visual. Este primer par craneal pasa a través del brazo del colículo superior y el estrato óptico superficial para terminar en el estrato gris superficial y zonal, que corresponde con la zona superficial del colículo superior. Esta proyección es bilateral, pero presenta dominancia contralateral.

El mapa de hemicampo contralateral tienen una orientación algo oblicua con el eje vertical, coincidiendo con el límite rostral del colículo superior. El eje horizontal divide al colículo en dos hemisferios, un hemisferio medial y un hemisferio lateral, como podemos ver en la figura 2. Con esta distribución la fovea tiene una representación rostrolateral en el colículo superior, y las regiones periféricas están representadas en la zona más caudal del colículo superior. Con esta representación, el campo visual superior lo encontraremos en la parte medial, y el campo visual inferior en la parte lateral.

El campo monocular presenta una proyección contralateral hacia el colículo en su parte caudal. Si cogemos la fovea y la extendemos podemos observar que se encuentra parcheada con proyecciones homolaterales sobre las proyecciones contralaterales, que recuerdan a las columnas de dominancia ocular en la corteza visual primaria (16,17,18,19,20)

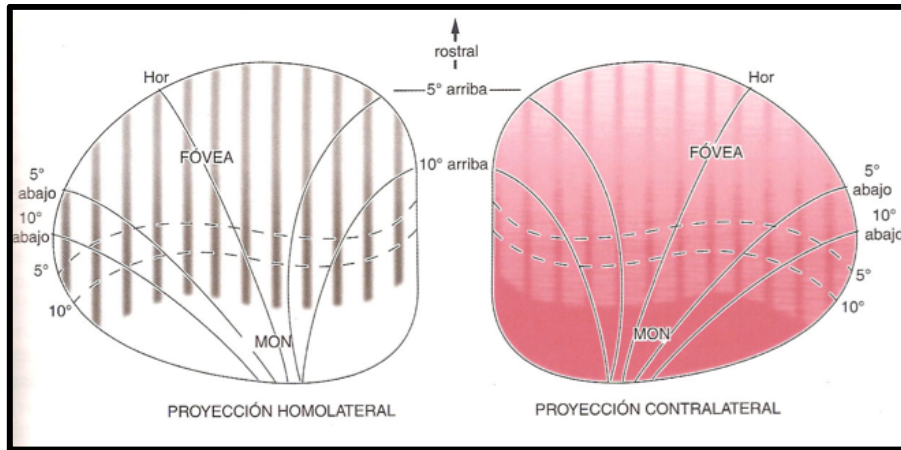


Figura 2. Proyecciones del hemicampo izquierdo sobre el colículo superior homolateral (gris) y contralateral (rojo) en el mono. La proyección contralateral predomina e incluye el campo visual monocular. Las proyecciones de la fovea y la retina periférica de ambos lados se interdigitan. Las coordenadas del campo visual se tomaron de Gynader y Berman ⁽¹⁶⁾. Hor, meridiano horizontal.



2. Fibras corticotectales.

Por otro lado las fibras corticotectales tienen su origen en las células piramidales de la capa V, con la excepción del área visual primaria, donde también se originan de las células piramidales de Meynert en el límite de las capas V/VI (figura 3) ^(21,22,23).

La mayoría de las proyecciones derivan de áreas visuales y visuomotoras. En los primates las contribuciones de las áreas motoras, somatosensitivas, auditiva, límbica y lóbulo frontal son escasas o están ausentes ^(24,25,26,27).

La proyección corticotectal V2 deriva de agrupaciones similares a bandas de células piramidales de la capa V, que se alinean con las bandas gruesas selectivas de dirección y oxidasa positivas en las capas superficiales, es decir, de una región específica de dirección y orientación de V2. En las proyecciones de V1 y V2 se mantiene la retinotopía. El área 19 (que incluye varias áreas visuales) proyecta hacia una porción más profunda del estrato gris superficial, el área vecina temporal superior medial no proyecta hacia el colículo, y las temporales inferiores no se tiene claro. Las áreas visuales parietal y frontal proyectan hacia las capas superficial, intermedia y profunda del colículo superior. El campo ocular frontal inerva los parches ACh-positivos en esta región, que contienen las neuronas promotoras que producen los ordenes para los movimientos sacádicos en el campo visual contralateral. Los aferentes parietales terminan más profundamente y se originan en el área visual intraparietal, un área implicada en el control de los movimientos sacádicos.

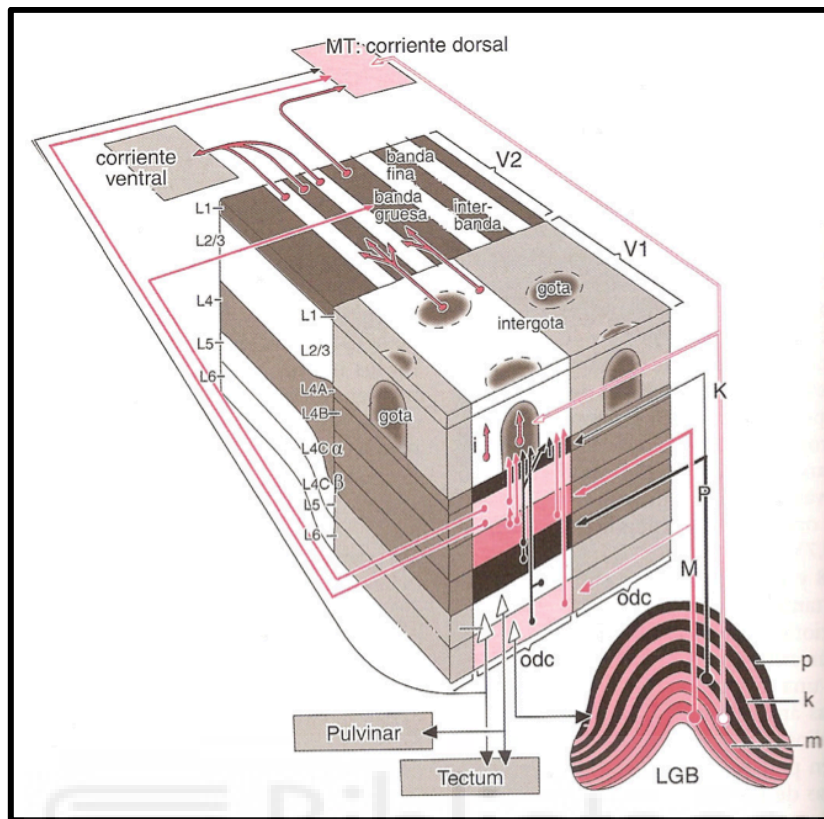


Figura 3. Corrientes visuales dorsal y ventral. Ambas corrientes se originan en las áreas visuales V1 y V2. Las vías magnocelular (M, m, roja), parvocelular (P, p, negra) y coniocelular (K, k, contorno rojo abierto) se originan en las capas correspondientes del cuerpo geniculado lateral (CGL). Se muestran las conexiones intrínsecas para una capa de dominancia ocular (odc). Las proyecciones directas e indirectas principales de la vía M se localizan en las capas V1 4C α y 4B, respectivamente. La vía M puede ser rastreada desde la capa 4B en las bandas gruesas de V2 y en el área visual temporal media (TM) de la corriente visual dorsal. Las tres vías se entremezclan en las gotas y las intergotas de la capa de V1 2/3. Por lo tanto, las conexiones intrínsecas (i) de esta capa y sus proyecciones en las corrientes visuales ventral y dorsal a través de bandas finas y gruesas y las interbandas de V2 (flechas llenas) transmiten señales de los tres tipos de capas del cuerpo geniculado lateral. Las proyecciones de las células piramidales de Meynert en el límite de la capa 5/6 y de las células piramidales de las capa 6 están indicadas en la parte inferior de la figura. Tanto las células de Meynert como la vía coniocelular proyectan hacia el área MT. L1-L6, capas corticales 1-6.

3. Fibras subcorticales.

Se incluyen en estas fibras aferentes del pretecto, el núcleo parabigeminal, el núcleo del tracto óptico, el núcleo intercalado y sustancia negra.

iv. Conexiones aferentes de las capas intermedia y profunda del colículo superior.

Las capas intermedias y profundas reciben aferencias somatosensitivas, auditivas, estriatales y cerebelosa. Varios de estos sistemas terminan en parches en la sustancia gris intermedia que forma parte de la capa profunda del colículo superior.

Los *aferentes somatosensitivos* están formados por nervios que derivan de todos los niveles de la médula espinal, de los núcleos de la columna dorsal y del núcleo interpolar del núcleo espinal del trigémino. Todas estas proyecciones son cruzadas, y terminan en parches en la sustancia gris intermedia. La proyección trigeminal está limitada a la porción rostral del colículo superior y concuerda con el mapa somatosensitivo del cuerpo contralateral en las capas intermedias del colículo superior (28,29). La representación más pequeña de la pierna se superpone con la del brazo. Los campos receptivos de las neuronas en estas capas son grandes.

Las *proyecciones auditivas* se originan en el núcleo dorsal de los núcleos periolivares, el lemnisco lateral, el núcleo externo del colículo inferior y el núcleo del brazo del colículo inferior. Un mapa del campo auditivo contralateral en las capas intermedias del colículo superior tiene la misma orientación que el mapa del campo visual. Los campos receptivos también son grandes (30,31).

Los ganglios basales controlan los movimientos oculares sacádicos por desinhibición de la aferencia inhibitoria sostenida desde la sustancia negra, lo que selecciona así aferencias apropiadas desde los campos oculares frontales.

v. Conexiones eferentes del colículo superior.

Se han distinguido diferentes tipos de neuronas de proyección en el colículo superior sobre la base de su distribución laminar, su participación en una o más vías eferentes y sus características funcionales.

Las neuronas pequeñas, localizadas en las capas superficiales, dan origen a una vía ascendente dorsal, que han sido designadas como neuronas L. Estas neuronas atraviesan el pretectum y terminan en él. La vía prosigue hacia el núcleo geniculado ventral, el pulvinar inferior y lateral, y el cuerpo geniculado lateral, donde termina en las capas intercaladas (coniocelulares). Presentan una decusación tegmental dorsal ^(32,33).

Las neuronas predorsales representan una población heterogénea, que reside en las capas intermedias del colículo superior. De él sale una colateral que forma el haz ascendente ventral que termina en el núcleo intersticial de Cajal, el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial, la formación reticular mesencefálica por fuera del núcleo intersticial, la sustancia gris central supraoculomotora, el núcleo de Edinger-Westphal, en la zona incierta, varios núcleos interlaminares y de la línea media del tálamo, y en la porción paralaminar del núcleo dorsomedial del tálamo.

El haz predorsal termina en el núcleo reticular oral y caudal del puente, y en el núcleo paragigantocelular, regiones que contienen las células de descarga de corto alcance excitatorias e inhibitoras del sistema sacádico horizontal, de localización rostral y caudal al núcleo del nervio abducens. Se presentan terminaciones en dos núcleos precerebelosos, el núcleo dorsomedial reticulotegmental del puente y la oliva accesoria medial caudal. Además, se han observado proyecciones hacia el núcleo prepósito del nervio hipogloso y el núcleo interpósito del rafe.

Se distinguen tres tipos de neuronas de proyección en el tectum de primates: las células superficiales L, las células X y las T. Las células X y las T tienen perfiles funcionales. Las células T son neuronas de tamaño pequeño localizadas en el estrato óptico y la sustancia gris intermedia que participan en los haces descendentes homolateral y cruzado o ascendente dorsal. Corresponden a las neuronas de descarga vectoriales de largo alcance que disparan 20 ms antes de un sacádico en su campo de movimiento. Las X no están relacionadas con los movimientos sacádicos ^(34,35).

Las neuronas de descarga de largo alcance en el colículo superior con descargas en espigas acopladas estrechamente al inicio de un movimiento sacádico se han localizado en la capa de sustancia gris intermedia. Estas células están dispuestas topográficamente en un mapa de espacio motor (sacádico) que especifica la dirección y la amplitud de un sacádico, precedida por la descarga de una célula en una localización particular. Las células que descargan antes de los sacádicos pequeños dirigidos contralateralmente tienen una localización rostral en el colículo; las que descargan antes de grandes sacádicos, una localización caudal. Las que lo hacen antes de los sacádicos son componentes hacia arriba se ubican medialmente en el colículo, y las que descargan antes de los sacádicos con componente hacia abajo, lateralmente.

vi. Sistema óptico accesorio y núcleo del tracto óptico.

El sistema óptico accesorio consiste en los núcleos terminales: dorsal, lateral y medial. Localizados en una rama lateral del tracto óptico, justo en la periferia del mesencéfalo rostral. Estos núcleos se encargan de registrar la velocidad y la dirección de los movimientos globales del entorno visual. La información que se adquiere en ellos alcanza el cerebelo transmitida por la oliva inferior, y es utilizada en la adaptación a largo plazo del reflejo oculo vestibular.

El núcleo del tracto óptico está localizado en el tectum, y se considera una estación importante en la vía subcortical, que media el reflejo optocinético horizontal. Este reflejo funciona muy bien a bajas frecuencias, y es complementario del reflejo oculo vestibular en la estabilización de la imagen sobre la retina ⁽³⁶⁾.

Las proyecciones de la retina hacia el núcleo del tracto óptico y los núcleos terminales del sistema óptico accesorio, son principalmente cruzadas y se originan en las células ganglionares selectivas de dirección.

Las neuronas de los núcleos terminales medial y lateral detectan movimientos casi verticales a través de la retina del ojo contralateral, preferencialmente en el plano de uno de los conductos semicirculares verticales.

El núcleo terminal dorsal del sistema óptico accesorio, y el núcleo del tracto óptico registran los movimientos horizontales del entorno visual. Ambos núcleos proyectan hacia la cubierta dorsal de la oliva inferior. Sin embargo, los dos núcleos deben distinguirse porque las propiedades de respuesta de las neuronas del núcleo del tracto óptico difieren de las del núcleo terminal dorsal. Más aún, se cree que las conexiones eferentes del núcleo del tracto óptico son más extensas que aquellas de los núcleos terminales del sistema óptico accesorio.

“En los primates, las regiones corticales con proyecciones hacia el núcleo del tracto óptico incluyen las áreas TM (temporal medial) y TSM (Temporal superior medial) en el surco temporal inferior, los campos oculares frontal y suplementario, y los márgenes caudales del surco temporal superior”.

vii. Los campos oculares frontal y parietal.

Se han distinguido tres campos oculares, que dan origen a los movimientos de los ojos cuando son estimulados, dos en el lóbulo frontal y uno en el lóbulo parietal. En los seres humanos, el campo ocular frontal se localiza en el surco precentral, en la transición de las áreas 6 y 8. Y se extiende en el área 8. El campo ocular suplementario ocupa una posición más dorsomedial en la fisura interhemisférica. Se distinguió un campo ocular prefrontal en el área 46. En los paciente humanos, las lesiones que incluyen el campo ocular frontal producen parálisis de la mirada conjugada hacia el lado opuesto, con desviación de los ojos y cabeza hacia el lado de la lesión. La recuperación espontánea, habitualmente ocurre en algunos días. La inactivación experimental del campo ocular frontal deteriora profundamente los movimientos oculares sacádicos y el seguimiento suave, y produce una negligencia visual contralateral, que se resuelve en días o semanas. Los estudios de las lesiones del campo ocular prefrontal sobre los movimientos oculares voluntarios parece ser inhibitorias ⁽³⁷⁾.

El campo ocular parietal se localiza en el margen lateral del surco intraparietal. Se observa actividad presacádica en el campo ocular parietal. Codifica las localizaciones atendidas en relación con la fovea, y guía los movimientos oculares. El daño de esta región produce negligencia visuoespacial, apraxia construccional, apraxia de la mirada y trastornos de la cognición espacial.

Los campos oculares frontales, los campos visuales parietal y los campos occipitotemporales TM y TSM están muy interconectados. Además de sus conexiones recíprocas con los campos oculares frontales, el campo ocular parietal está conectado con las áreas visuales V2, V3, V4, MT y MST. Más aún, la mayoría de las áreas visuales que proyectan hacia el campo ocular parietal también proyectan directamente hacia el campo ocular frontal.

Las regiones para los movimientos sacádicos y los movimientos de seguimiento suave del campo ocular frontal, reciben proyecciones talamocorticales que no se superponen. Por lo que se podrían realizar predicciones de las supuestas afectaciones cerebelosa, estriatales y níticas hacia los campos oculares frontal y parietal. Un estudio muy importante llegó a la conclusión que la región para los movimientos sacádicos como para el seguimiento del campo ocular frontal reciben aferencias de las sustancia negra y de los núcleos cerebelosos. Además la región de seguimiento y el campo ocular suplementario son el sitio diana del segmento interno del globo pálido.

El área visual parietal interparietal lateral puede estar involucrada en la codificación de la localización de un acontecimiento relativo a la fovea, y en la guía de los movimientos oculares.

d. Generación y captación de las señales bioeléctricas del Electro-oculograma (EOG).

El sistema nervioso del cuerpo humano forma potenciales bioeléctricos, debido a una membrana semipermeable que con el paso de iones genera magnitudes variables en el tiempo, aunque en condiciones de salud los rangos operan en un intervalo fijo, no obstante esto se puede ver modificado en estados patológicos. Para garantizar las medidas de dichos potenciales bioeléctricos las condiciones de adquisición deben ser las mismas y ser reproducibles de manera eficiente.

Cuando queremos medir las señales bioeléctricas nos encontramos con el problema de que son señales de bajo voltaje (el potencial de membrana de reposo de una neurona es de -60mV), en comparación con lo que se acostumbra a manejar en electrónica y en general con un rango muy estrecho de frecuencias.

Estas dos características definitorias de las señales bioeléctricas que producen y generan los movimientos sacádicos hace que nos encontremos con mucho ruido de fondo que enmascara la señal.

i. Generación de la señal de EOG.

El ojo es un órgano extremadamente complejo, donde la principal fuente de señales bioeléctricas se produce en la retina. La retina es donde la luz es transformada en energía eléctrica gracias a la activación de un pigmento presente en conos y bastones; los conos disponen de tres tipos de pigmentos, que distinguen tres longitudes de onda características, que permiten la visión diurna y cromática. Los bastones solo un tipo de pigmento que discrimina principalmente la intensidad de la luz ayuda en la visión nocturna.

Los fotorreceptores están compuestos por un segmento externo, otro interno, un cuerpo celular con un núcleo y una terminación sináptica (figura 4). Los segmentos externo e interno atraviesan la membrana limitante externa, en la hendidura que podemos localizar entre la retina y el epitelio pigmentario. El segmento externo contiene fotorreceptores que se encuentran ligados a la membrana, mientras que el segmento interno está lleno de mitocondrias. Los segmentos externo e interno están interconectados por un cilio modificado. El cuerpo celular con el núcleo se localiza en la capa nuclear externa. Los contactos sinápticos se establecen en la capa plexiforme externa.

El segmento interno de los conos es cónico mientras que los bastones son estructuras más alargadas. Podemos distinguir tres tipos de conos en las retinas de los monos y de los seres humanos que disponen de tres sustancias que denominamos opsinas. Ellos difieren por la respuesta a diferentes longitudes de onda dentro del espectro de visión. Los conos de longitud larga (L) tienen sensibilidad máxima a la luz roja, con respuesta alrededor de los 700 nm y que se debe a una opsina que denominamos eritropsina. Los conos de longitud media (M) tienen la sensibilidad máxima a la luz verde, con respuesta alrededor de los 530nm y que se debe a una opsina que denominamos cloropsina. Y los conos de longitud de onda corta (S) tienen una sensibilidad máxima a la luz azul, con respuesta alrededor de los 430 nm y que se debe a una opsina que denominamos cianopsina.

La corriente eléctrica que podemos encontrar en los cono y los bastones fluye de manera continua, comienza en el segmento interno y se dirige hacia el segmento externo por el exterior de la membrana celular, y del segmento externo al interno por el interior de dicha membrana celular. Podemos decir la corriente es máxima cuando la retina esta en reposo, dicho de otra forma, cuando la retina no recibe iluminación directa. A esto se ha llamado la corriente oscura.

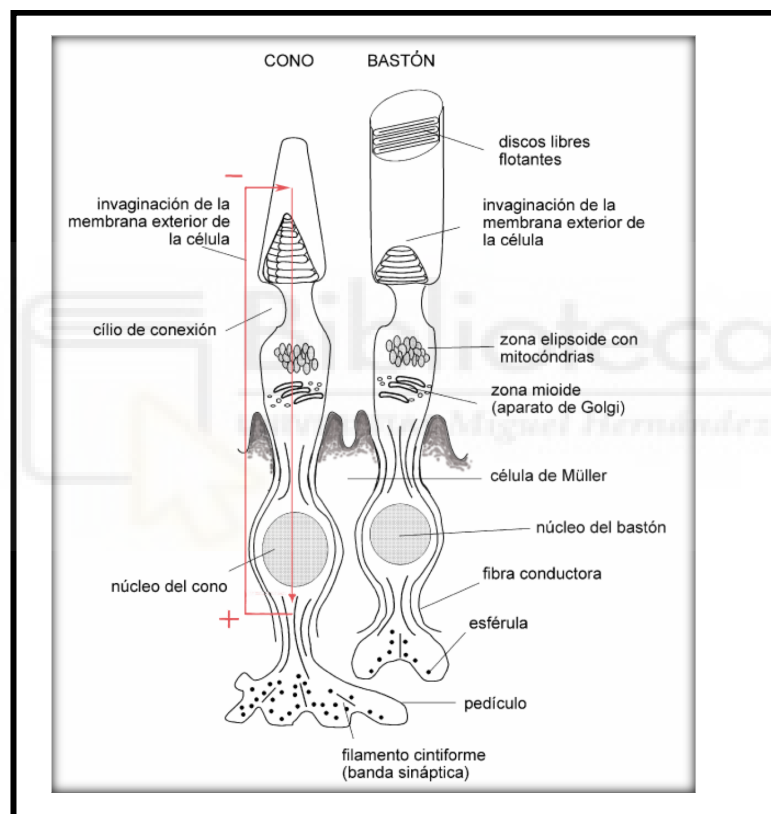


Figura 4. Corriente oscura en los fotorreceptores. Detalle de los fotorreceptores presentes en la retina y la polarización de su membrana generando la corriente oscura (en rojo) ⁽³⁸⁾.

La capa que esta formada por el segmento externo de los fotorreceptores (conos y bastones) que sobresale de la retina presenta un valor negativo en relación a la parte posterior de la retina don de se produce la sinapsis entre dichos fotorreceptores y las células correspondientes de la retina encargadas de las siguientes conexiones (bipolares, ganglionares, ...) que tienen un valor positivo. Por tanto la corriente oscura tiene un gradiente constante de potencial.

Esta diferencia de células en uno u otro lado de las membranas celulares y la concentración de dichas células según la zona estudiada provocan un diferencial de potencial que puede ser registrado y que genera un campo eléctrico. Por tanto podemos considerar el conjunto del globo ocular como un dipolo, la parte más externa formada por los fotorreceptores sería el cátodo y el segmento más internos sería el ánodo de este dipolo (figura 5).

Las mediciones que se han llevado a cabo mediante electrodos profundos indican que cuando el ojo esta en reposo la diferencia de potencial es alrededor de 6 mV.

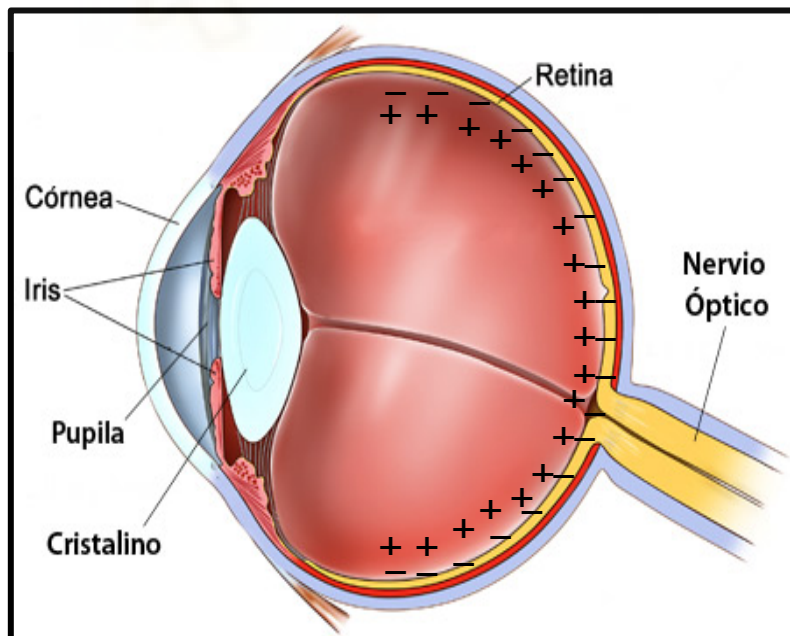


Figura 5. Dipolo eléctrico Ocular. Disposición de las cargas a lo largo de la retina.

ii. Características de las señal del EOG (ISCEV 2018).

El estándar para la realización de una electrooculografía clínica según la normativa ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision)⁽³⁹⁾, indica que la impedancia entre cada par de electrodos no debe superar los 5kΩ.

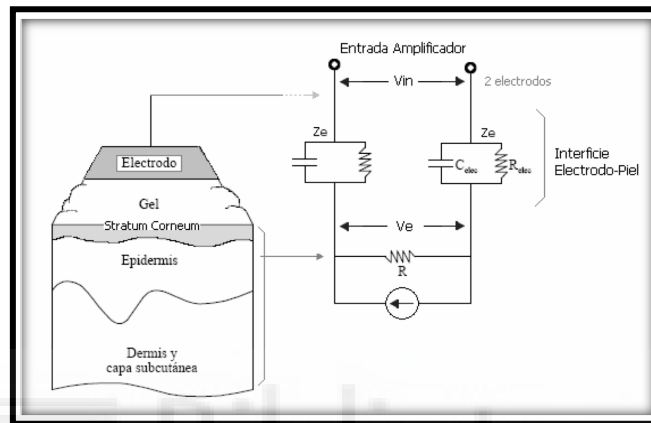


Figura 8. Interficie Piel-Electrodo generada por dos electrodos. Las capas de la piel generan una impedancia entre los dos electrodos (R); Cada electrodo tiene asociada una impedancia reactiva, Z_e .

Por varios motivos (distancia de electrodos a la córnea, impedancia de la piel,...) el potencial registrado se va atenuando y la señal de EOG oscila entre 250 – 1000 μV . El rango de frecuencias de la señal del EOG va de los 0 a 100Hz. Aunque los movimientos sacádicos se concentran en torno a los 30Hz.

La señal tiene, idealmente, una forma cuadrada para los movimientos sacádicos y estáticos (posicionamiento de la mirada), y forma de sierra cuando se efectúan movimientos de seguimiento (MOL).

La mayor parte de la información que se procesa viene del acoplamiento DC que tiene el amplificador para el registro de nuestras sacadas, es interesante que el amplificador sea capaz de realizar el acoplamiento AC alternativo. De esta forma se elimina la componente DC con un filtro a 0.01Hz y se evita que se puedan dar altos offsets.

Las recomendaciones de las ISCEV (2018) indican también que hay que prestar atención al registro AC, ya que aparece una pendiente entre sacadas con un sobre-pico en su origen, este puede ser confundido con un pico sacádico de carácter involuntario, si se aumenta la frecuencia de corte por encima de los 0.5Hz, puede dificultar la captación de las sacadas. Por tanto para evitar dicho error es necesario que el acoplamiento se realice con un filtro de paso de altas frecuencias entre 0.01 – 0.5Hz (figura 9).

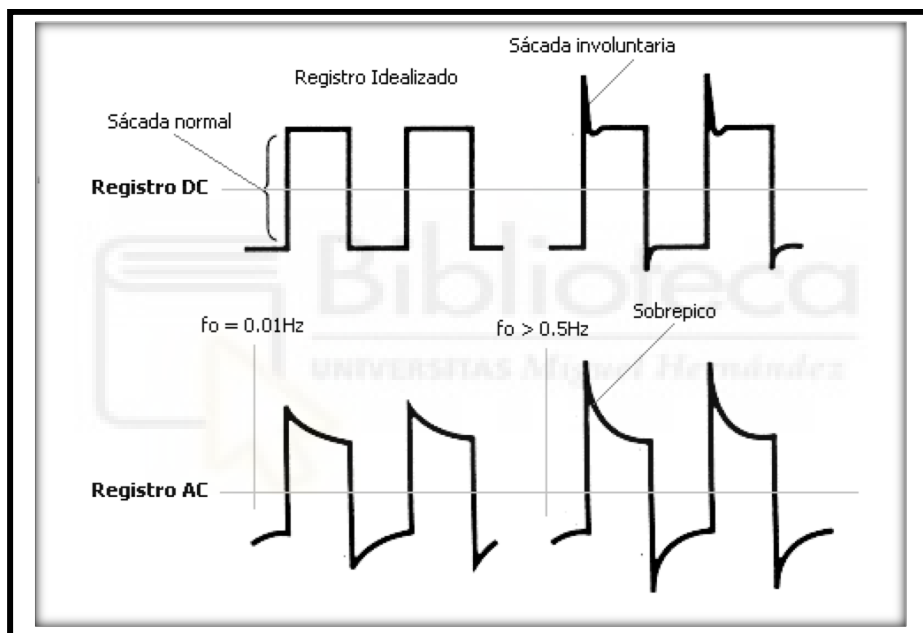


Figura 9. Acoplamiento DC y AC. Si se corta a una frecuencia superior a 0.5Hz pueden aparecer sobre-picos que enmascaren sacadas involuntarias, dificultando la identificación de las mismas.

5. Objetivos del estudio.

Como hemos comentado en los puntos anteriores, los movimientos sacádicos reflejan un complejo entramado de redes neuronales que nos permiten reaccionar ante estímulos visuales. Estas redes neuronales se pueden ver afectadas en diferentes enfermedades neurológicas, de ahí la importancia de conocer el funcionamiento y las cualidades exactas de estos movimientos, que nos aportan una medida indirecta del estado neural del cerebro. Sin embargo, el estudio de estos movimientos sacádicos se realiza de forma casi exclusiva en laboratorios de investigación y esta técnica no se realiza habitualmente en el ámbito hospitalario a diferencia de otras pruebas que también basadas en señales bioeléctricas como son los Potenciales Visuales Evocados (PEV) y el Electroencefalograma (EEG).

Dado que el estudio de los movimientos sacádicos podría ayudar al diagnóstico de varias patologías, podría ser utilizado como marcador de respuesta a tratamiento y además como registro pronóstico de enfermedades neurológicas, creemos necesario establecer un protocolo de estudio que nos permita realizar estudios de los mismos en entornos clínicos habituales. Por ello, el principal objetivo del presente trabajo es el desarrollo y validación de una nueva metodología para el estudio de los movimientos sacádicos. Además también nos planteamos realizar un estudio sistemático del conocimiento de los movimientos sacádicos en los últimos años.

a. Objetivos principales.

- Realizar un estudio sistemático/metanálisis de la evolución del conocimiento de los movimientos sacádicos desde el año 1954 hasta la actualidad.
- Desarrollar y validar un nuevo protocolo de estudio para la cuantificación de los movimientos sacádicos.

b. Objetivos secundarios.

- Describir la evolución y la importancia clínica de los estudios relacionados con los movimientos sacádicos utilizando una base de datos especializada en ciencias de la salud, PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), que en su mayor parte incluye referencias posteriores a 1950.
- Establecer y validar una nueva metodología para la cuantificación de los movimientos sacádicos en una población sana.
- Obtener la variabilidad de amplitud, velocidad y latencia entre los diferentes sujetos de estudio.
- Verificar la diferencia en las sacadas ante la presentación de diferentes tamaños de objetos y comprobar si la sacada es más rápida ante estímulos más grandes porque estimula un mayor tamaño de retina y por lo tanto pone en juego un mayor número de receptores nerviosos.

- Verificar la diferencia de reacción ante condiciones de luminosidad variable, comprobando que en visión fotópica el tiempo de reacción de la sacada es mayor que en visión escotópica.

- Desarrollar un patrón de referencia que nos permita el estudio de las sacadas en las diferentes enfermedades neurológicas.



6. Material y métodos

En este capítulo describimos de manera resumida las principales técnicas y métodos de estudio empleados en esta Tesis, tanto para el metanálisis de los movimientos sacádicos como para el estudio de los movimientos sacádicos.

a. Metanálisis de los movimientos sacádicos: Revisión sistemática de la literatura.

Para la realización de esta parte de nuestro estudio hemos seleccionado una base de datos de acceso público y especializada en ciencias de la salud, PubMed, con más de 20 millones de referencias bibliográficas que es ofrecida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Esta base de datos incluye un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Aunque presenta un sesgo idiomático con preferencia por el inglés, por su cobertura temática, actualizaciones y revistas incluidas es la herramienta más utilizada actualmente para realizar estudios de referencias bibliográficas en el campo biomédico.

Realizamos la búsqueda en Pubmed con el término “saccadic movement”. Esto registra un total de 5038 publicaciones, comprendidas entre 1954 y Mayo de 2018. En principio nuestro objetivo era realizar el análisis por décadas, y comenzamos con el análisis de la década de los años 50 con las 4 publicaciones que se encuentran indexadas a esa fecha, esto nos permite un análisis detallado de todas ellas y las relaciones existentes entre las diferentes publicaciones. En la década de los 60 se estudia con detalle las 51 publicaciones emitidas, pero cuando comenzamos con la década de los 70 el análisis de las diferentes publicaciones con las diferentes enfermedades neurológicas hace que no sea posible una organización clara a la hora de escribir las publicaciones, esto unido al creciente número de publicaciones de la siguiente década que corresponde a los años 80, donde ya se publican 782 artículos referidos a movimientos sacádicos nos obliga a replantear el método de análisis de las publicaciones.

Con el conocimiento obtenido de las publicaciones previas y con riesgo de dejar alguna de ellas sin analizar y desde el punto de vista neurológico decidimos realizar búsquedas acotadas por las enfermedades neurológicas.

No obstante antes de comenzar el subanálisis se realiza una búsqueda en profundidad de todos los resúmenes de las publicaciones para buscar entre ellas alguna que contenga los objetivos principales de nuestro estudio. Sin encontrar ninguna publicación que estudie una selección de pacientes sanos para establecer un patrón de normalidad de los movimientos sacádicos.

Para ellos hemos elegido las enfermedades neurológicas con más prevalencia en la consulta de neurología general; demencias, enfermedades cerebrovasculares, epilepsia, enfermedades de la placa neuromuscular, enfermedades rígido-acinéticas, enfermedades neurooncológicas y enfermedades desmielinizantes. A esto hemos añadido la esquizofrenia por ser históricamente la enfermedad más relacionada con el estudio de los movimientos sacádicos aunque pertenece más a la rama de la psiquiatría.

Las búsquedas en el subanálisis nos permiten interrelacionar con más facilidad ya que las publicaciones son referidas al mismo tema y nos permite sacar unas conclusiones del conocimiento establecido hasta el momento en las diferentes enfermedades neurológicas y contrastar si hay artículos con datos contradictorios o complementarios.

Referencias obtenidas en las diferentes enfermedades neurológicas:

- Demencia → 93 referencias bibliográficas desde 1967 a 2017.
- Enfermedades cerebrovasculares → 88 referencias bibliográficas desde 1973 a 2017.
- Epilepsia → 48 referencias bibliográficas desde 1976 a 2016.
- Enfermedades de la placa neuromuscular → 23 referencias bibliográficas desde 1972 a 2014.
- Enfermedades rígido-acinéticas → 108 referencias bibliográficas desde 1969 a 2017.

- Enfermedades neuro-oncológicas → 72 referencias bibliográficas desde 1973 a 2015.
- Enfermedades desmielinizantes → 69 referencias bibliográficas desde 1975 a 2017.
- Esquizofrenia → 188 referencias bibliográficas desde 1979 a 2017.

b. Estudio y cuantificación de los movimientos sacádicos

i. Protocolo de selección de sujetos normales para el estudio experimental: Criterios de inclusión y exclusión.

- Las edades comprendidas para el estudio tenían que estar comprendidas entre los 18 y los 65 años.
- Los participantes debían presentar una agudeza visual superior al 0.1, para garantizar la correcta visualización de los estímulos visuales presentados.
- Los sujetos no debían presentar enfermedades oculares: cataratas, glaucoma, baja visión, DMAE (Degeneración Macular Asociada a la Edad), etc, ni alteraciones psiquiátricas.
- Los sujetos involucrados no debían estar diagnosticados de patologías neurológicas que producen alteraciones significativas en la cuantificación de los movimientos sacádicos: ictus, demencia, enfermedad de la motoneurona, enfermedad de la placa neuro-musculares, síndromes rígidos-acinéticos o epilepsia.
- No tomar ningún tratamiento farmacológico que pueda influir sobre las cualidades de la sacada.
- Es recomendable que el sujeto del estudio no sea hipertenso, diabético, dislipémico y no tenga cardiopatía ni broncopatía, pero estos no fueron criterios de exclusión del estudio.

Tras aplicar estos criterios de selección sobre 27 personas, 24 de ellos cumplieron todos los criterios de inclusión y 3 de ellos fueron excluidos por algún motivo. En las tablas de resultados presentamos los pacientes según las iniciales de su nombre completo para poder identificar los sujetos y al mismo modo cumplir con los datos de confidencialidad.

A todos los sujetos, antes de comenzar con el estudio se les entregó un consentimiento informado (anexo I) y se les explicaron en que iban a consistir las pruebas, los posibles efectos secundarios y la duración aproximada de la prueba.

ii. Estudios de Electroculografía (EOG)

Para poder medir el dipolo del globo ocular, debemos colocar electrodos en las proximidades del ojo en unas posiciones determinadas. Por ejemplo, para el registro de los movimientos horizontales colocamos dos electrodos en el surco posterior del arco del hueso cigomático, superpuesto al hueso esfenoides.

Cuando los ojos realizan una sacada horizontal, el electrodo donde el ojo se acerca recibe una polarización positiva respecto del electrodo donde el ojo se aleja, esto condiciona una diferencia de potencial que podemos medir como una señal diferencial de movimientos de los ojos y de su posición. Esta es de una manera muy resumida la base de la técnica para realizar y cuantificar el EOG (figura 6).

Podemos hablar de una forma cuasi esférica y de una simetría casi total de los ojos, con pequeñas variaciones anatómicas. Del mismo modo los electrodos verticales se sitúan sobre el borde supraorbital e infraorbital, que corresponden al hueso frontal y al territorio medio entre el hueso cigomático y el maxilar superior. Siguen las mismas leyes de diferencial del movimiento de los ojos y de su posición.

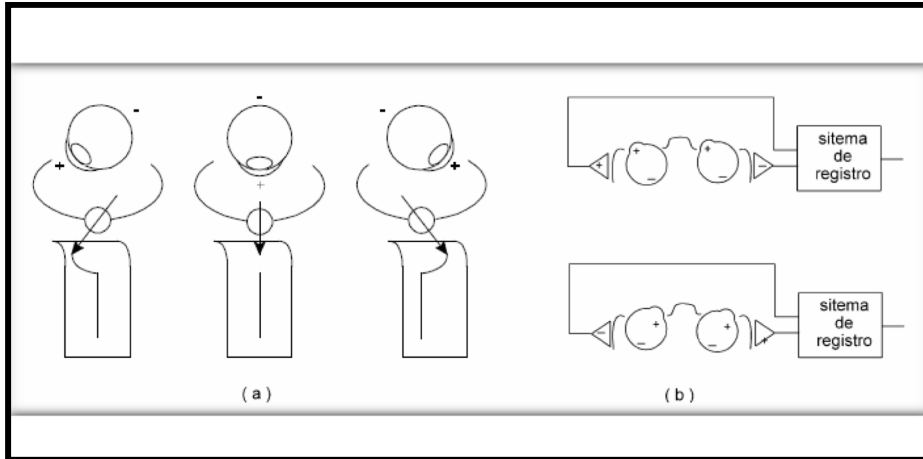


Figura 6. Captación del EOG. a) Potencial del dipolo ocular respecto al movimiento de los ojos.
b) Polarización de los electrodos.

iii. Electrodo, disposición y características.

Para realizar el registro de los movimientos oculares explicados en el apartado anterior, debemos usar un total de 5 electrodos. 2 de ellos se encargan del registro horizontal, 2 de ellos del registro vertical y 1 de ellos será el que denominamos de referencia. Al conjunto formado por los 2 electrodos horizontales lo denominaremos derivación horizontal (DH) y al formado por los dos electrodos verticales, lo denominaremos dipolo vertical (DV), la posición de los electrodos se puede apreciar en la figura 7.

Por tanto la el movimiento horizontal generará una diferencia de potencial proporcional al movimiento entre los electrodos A-B, del mismo modo que sucederá en el eje vertical con respecto a los electrodos C-D, el electrodo E será solo de referencia. Cuando pasamos de la posición primaria de la mirada y nos alejamos del eje central tenemos que asumir que cada grado corresponde a $20 \mu\text{V}$ ⁽³⁹⁾. En teoría esto se mantiene de forma lineal hasta los 30° de arco, con un error inferior a 2° ^(40,41,42).

Los electrodos que utilizamos para la realización del EOG, son los denominados flotantes y que están compuestos por Ag-AgCl y además para disminuir las interferencias que hay entre la piel y el electrodo se aplica un gel electrolítico. De esta forma el intercambio del ión y el electrón se produce entre el gel y el electrodo. A esto lo llamamos potencial de media celda.

En la recomendaciones para la realización de la técnica hay que tener en cuenta que no se deben usar los parches dérmicos, ya que aumentaría la distancia al globo ocular. Por lo tanto es preciso que se apliquen directamente sobre la piel con la ayuda del gel y si es posible estar en todo momento monitorizado para saber el ruido presente.

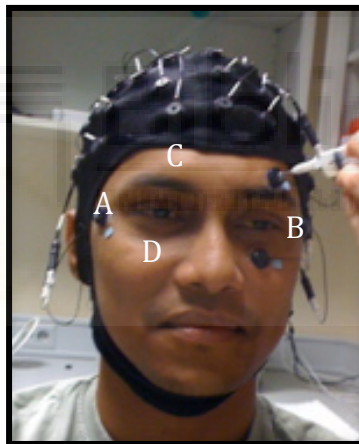


Figura 7. Disposición de los electrodos. Los electrodos A-B forman la derivación horizontal (DH), para el registro horizontal, mientras que los electrodos D-C forman la derivación vertical (DV), para el registro vertical. El electrodo E es de referencia.

iv. Impedancia de la interfaz piel-electrodo.

La impedancia de entrada debe mantener un rango que sea bastante alto para que la transmisión de la señal se la más adecuada, pero no tan alta como para atenuar dicha señal. Y además, debemos tener en cuenta todos los factores que pueden influir sobre la impedancia, al menos los más comunes y que pueden ser fácilmente controlados: como por ejemplo la temperatura de la piel, la superficie que hay de contacto entre la piel y el electrodo, si el sujeto en la exploración suda, si la temperatura de la sala esa adecuada, etc.

Un proceso necesario a la hora de comenzar la medición y que es bastante sencillo de completar, es eliminar el estrato córneo de la capa externa de la piel, que también es conocido como exfoliación. Las células muertas presentan una baja conductividad y por tanto una alta resistencia a la electricidad y eso aporta efectos capacitivos (figura 8). Si observamos un centímetro de la piel la impedancia puede variar $200\text{K}\Omega$ a 1Hz a 200Ω a 1MHz ⁽⁴³⁾. Esto con la abrasión o exfoliación de dicho estrato córneo puede vahar a impedancias comprendidas entre $1 - 10\text{K}\Omega$ a 1Hz .

1. Técnica de registro del EOG.

1. Colocamos al sujeto delante de la pantalla, fijamos la cabeza y alineamos el eje central de la cara con la posición central de la pantalla. Como la técnica se va a realizar en visión fotópica y escotópica. El sujeto debe estar adaptado al ambiente lumínico antes de iniciar cada parte de la prueba.
2. Primero comenzaremos con la visión fotópica por lo que el sujeto esta 5 minutos adaptado a la luz de la habitación donde se va a realizar la prueba.
3. Para la medición de movimientos sacádicos y para disminuir los movimientos de golpeteo (microsacádicos), se realiza visión de objeto fijo durante 15 segundos y posteriormente se intentará disminuir el ruido del movimiento sacádico restándole la distorsión provocada por los movimientos microsacádicos.

4. Se presenta un primer objeto de 10' de arco que garantizar una estimulación macular, ya que la mácula abarca hasta 15' de arco. Se miden las posiciones básicas de la mirada en los 4 ejes de coordenadas con posiciones comprendidas de 5 en 5 grados, volviendo al punto de referencia tras el movimiento sacádico. Posteriormente se presentaran puntos al azar dentro del eje de coordenadas que abarca la pantalla. De esta forma se puede mapear los movimientos en las distintas direcciones del espacio.
5. Se repite el mismo proceso anterior pero con un cuadrado de tamaño de 20' de arco, que garantiza un estimulación foveal pero que no sobrepasa la parafovea (fóvea comprendida entre 15' a 40').
6. Por último se vuelve a realizar el mismo proceso con un objeto que mide 60' de arco que nos realiza la estimulación de mácula, fóvea y parafovea.
7. Después de realizar este proceso en visión fotópica, se apaga la luz durante 5 minutos y se vuelven a realizar los puntos 4, 5 y 6 pero en la visión escotópica.

Las Características del estímulo: luminancia de 2,7 a 3,3 candelas x sg/ m². Y una frecuencia de 1 HZ \pm 10% según standard ISCEV para potenciales evocados visuales.

Amplificación y filtros:

- Amplificación: 20000 – 50000.
- Impedancia 100 M Ω
- Tasa de muestreo 1000
- Resolución 32 bits
- Eliminación de artefactos en \pm 50 – 100 μ V
- Filtros en < 1Hz y > de 100 Hz.

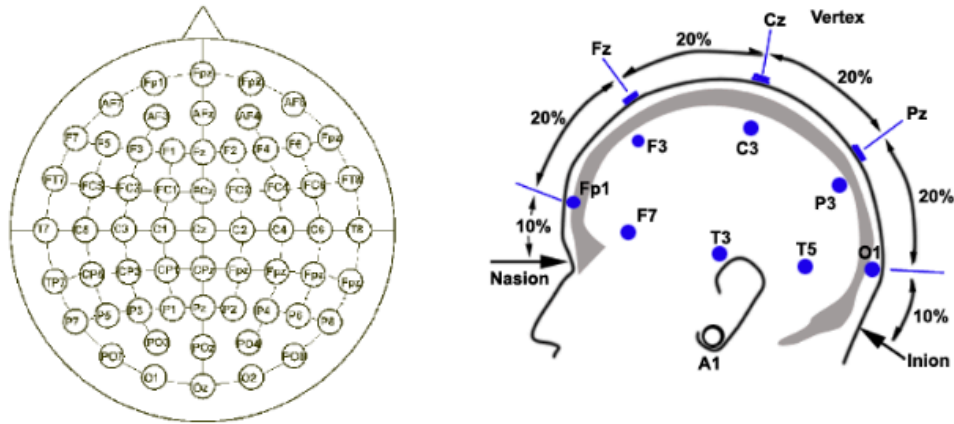
v. Desarrollo de la plataforma experimental.

El sistema de adquisición de datos estuvo formado por dos ordenadores, un equipo de adquisición y ampliación de señal. Neuroscan SynAmps2. y un casco de 64 electrodos (SynAmps2 64- Channel-Quik-Cap). El sistema Neuroscan funciona como si de una central de registro se tratase ya que a él se conectan, por un lado, el ordenador generador de estímulos, a través del puerto externo o trigger y por otro lado, el casco de electrodos del cual se obtuvieron las señales electrooculográficas, y cuando fue necesario electroencefalográficas (EEG). Finalmente, las señales fueron recogidas por el segundo ordenador personal conectado a través del puerto USB a Neuroscan y mediante el software de adquisición de Neuroscan, que permitió monitorizar la señal durante el tiempo que duro la prueba, así como su almacenamiento para el posterior procesado.

El software que utilizamos para la presentación de estímulos fue el Psychopy, que es una herramienta de alto nivel, desarrollada en lenguaje Python, el cual es una alternativa simple y robusta, para realizar cualquier tipo de estímulo ya sea visual o auditivo, objeto de experimentos de neurociencia. Todo el procesado de la señal se realizó en Matlab.

vi. Electrodo: SynAmps2 64-Channel-Quick-Cap.

El casco utilizado en las pruebas, Quik-Caps-Compumedics Neuroscan consta de 64 electrodos. Está fabricado de un material suave, transpirable y elástico, que permite una fácil colocación en el paciente. Los electrodos están compuestos por una aleación de Ag-AgCl de gran durabilidad, facilidad de limpieza y reutilización. Todos los electrodos se colocan de acuerdo a la norma internacional 10-20 de colocación de electrodos como podemos ver en la figura 21.



Disposición de electrodos casco de electrodos

Estandar internacional 10/20

Figura 21. SynAmps2 64-Channel-Quik-Cap

Para obtener una buena conductividad entre la piel y el electrodo, se limpia previamente la piel con un gel exfoliante y a continuación se introduce entre el electrodo y la piel un gel electrolítico conductor. Esto permite que la impedancia de la piel baje y se puedan registrar las señales EOG o EEG.

El casco de electrodos queda conectado de forma fácil al "headbox" del neuroscan. Con el software de adquisición podemos medir la impedancia de todos los electrodos, antes de realizar la prueba. De forma teórica, la impedancia electrodo-piel no debe superar los $5K\Omega$. En la práctica, una impedancia por debajo de $50K\Omega$ ya nos permitiría obtener una señal con una relación señal- ruido baja. Tal y como podemos observar en la gura siguiente, hemos obtenido muy buenas impedancias en todos las pruebas, muy cercanas al valor ideal.

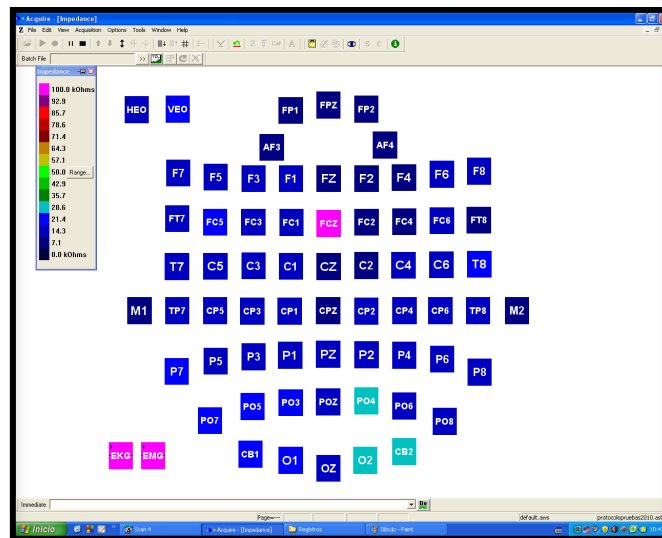


Figura 22. Pantalla de verificación de impedancias Scan 4.4

vii. Sistema de registro y amplificación. Synamps 2 Neuroscan.

Neuroscan SynAmps² es un amplificador AC/DC diseñado para registrar una gran variedad de señales neurofisiológicas procedentes de varios canales (figura 23). Este hardware es muy efectivo para investigadores los cuales necesiten de un amplificador de banda ancha y además requieran de un sistema rápido de adquisición de datos. Contiene tanto componentes analógicos necesarios para amplificar señales neurológicas de bajo nivel así como componentes digitales necesarios para digitalizar, filtrar digitalmente, detectar señales externas al dispositivo e incluso transferir datos a un ordenador⁽²¹³⁾.

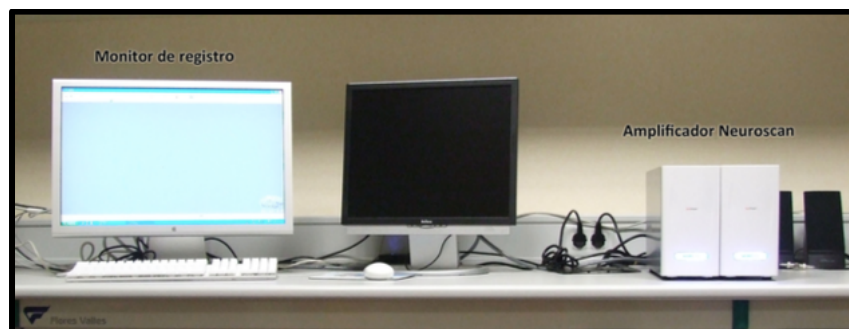


Figura 23. Fotografía del sistema de registro y amplificación Neuroscan.

Este diseño permite una adquisición de datos a alta velocidad a través de una matriz de electrodos, a tasas de adquisición muy altas y además con una mayor precisión y eficacia de lo que un único ordenador pudiese alcanzar

SynAmps² de Neuroscan consta de tres componentes principales:

Caja de entrada (Headbox) → Cada caja de entrada consta de 70 canales, como ya se ha comentado anteriormente, múltiples cajas de entrada pueden unirse entre sí para construir sistemas de alta densidad. Este enfoque modular para los amplificadores proporciona una ruta de actualización sencilla y flexible (figura 24).

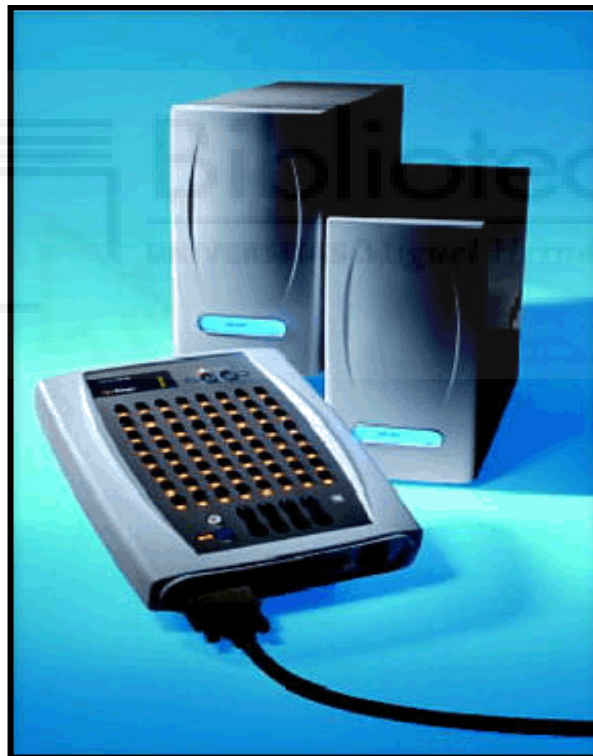


Figura 24. Headbox, system unit, power unit SynAmps² de Neuroscan.

Unidad de sistema → Sirve como un centro de conexión de cajas de entrada la cual funciona como un centro de distribución, asegurando la sincronización absoluta de muestreo. La Unidad de Sistema es también el centro de comunicación con el ordenador Utilizando una conexión USB2, la unidad del sistema garantiza una transmisión precisa de los datos y la información de tiempo de disparo o trigger.

Unidad de Potencia → El aislamiento del sujeto de la red eléctrica es un aspecto crítico de la seguridad de un sistema completo. La unidad de alimentación dispone de un transformador de calidad médica, lo que permite conectar los dispositivos en contacto con el sujeto a un punto de referencia. Esto asegura el control de las corrientes de fuga a tierra adecuadamente y así cumplir con los requisitos de seguridad a nivel mundial de certificación de aislamiento seguro para equipos médicos.

Algunas de las principales características de las que dispone son:

1. Interfaz USB 2.0 usada para conectar SynAmps² al ordenador. Esta conexión sencilla permite hasta cuatro cajas de entradas (headboxes) con un total de 256 canales de EEG (además de canales bipolares y HLI), mediante una única unidad de sistema (System Unit). Una segunda unidad de sistema se puede usar para agregar más canales (dependiendo de la velocidad del ordenador y de la tasa de adquisición).
2. Filtrado a tiempo real que proporciona un amplio rango de características de filtrado desde DC a 3.5KHz.
3. Tasas de muestreo o adquisición de datos por encima de los 20KHz desde 1 a 64canales EEG de un headbox. La tasa de muestreo es independiente del número de headboxes conectadas al sistema.
4. Dispone de 64,4 y 2 canales monopolares, bipolares y de alto nivel de entrada (high-level input channels) respectivamente. La alta densidad de conectores entre el headbox y el casco de electrodos permite esta alta conexión entre ambos dispositivos.
5. El hecho de que la caja de entrada (headbox) integre amplificación y adquisición implica cancelación de ruido activa proporcionando inmunidad. Esto asegura una representación precisa de la actividad neurofisiológica, incluso en los ambientes electromagnéticos más hostiles.
6. Dispone de funciones de medición y comprobación de impedancias.
7. Una conversión de 24-bits de la A a D para garantizar la toma de muestras más exacta posible.

viii. Interacción del software Psychopy con el equipo de registro SynAmps2 Neuroscan.

La herramienta PsychoPy puede acceder a una amplia gama de hardware externo. Para algunos dispositivos se ha creado ya la interfaz en alguno de los subpaquetes de librerías que dispone el propio software. Para otros, se ha de escribir código para acceder ya sea al puerto serie, puerto paralelo, etc de forma manual. En nuestro caso, se instaló el driver dllportio, en el equipo dedicado a la presentación de estímulos, de forma que PsychoPy pudiese interactuar con el puerto paralelo del ordenador. Dentro del código del programa es necesario importar la librería parallel, además de inicializar el puerto paralelo a través de su dirección física. La dirección física la podemos extraer de la bios del ordenador.

Una vez inicializado el puerto, se optó por enviar un único pulso a través del pin 8 del puerto paralelo del ordenador al equipo de registro Neuroscan, el cuál recibe este pulso a través de su puerto externo o trigger. Este pulso de sincronización se traduce en una marca con numeración 128' en la pantalla de registro, la cual indica que se ha recibido un estímulo procedente de un aparato externo al equipo de registro.

ix. Creación de los estímulos Visuales.

Los programas de estimulación visual se han realizado mediante el programa PsychoPy. Esta herramienta es una librería de software escrita en lenguaje Python, robusto lenguaje de alto nivel, siguiendo la especificación estándar OpenGL (Open Graphics Library). Proporciona una interfaz que permite programar de manera fácil, permitiendo además generar una amplia gama estímulos visuales, objeto de los experimentos de neurociencia, de forma muy precisa y sencilla ⁽²¹⁴⁾.

La independencia de plataforma es una ventaja particular de PsychoPy, ya que permite que los programas realizados se ejecuten en cualquier ordenador personal estándar. De esta forma los programadores no necesitan aprender un nuevo conjunto de herramientas sólo porque han decidido cambiar la plataforma del ordenador principal e incluso tener independencia de poder usar sus programas en otras plataformas.

Cabe la posibilidad de que no se dé una perfecta independencia debido a las diferencias de hardware entre ordenadores. Este es nuestro caso, ya que se verá en las siguientes secciones que la sincronización de los equipos se lleva a cabo mediante el envío de pulsos a través del puerto paralelo del ordenador en el que se presentan los estímulos. En nuestro caso necesitamos un ordenador con puerto paralelo o en su defecto un conversor usb 2.0 a puerto paralelo, si el ordenador no tuviese puerto paralelo.

Interactúa con una gran variedad de hardware externo (FMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging), EEG (electroencefalografía), MEG (Magnetoencefalograma), etc.). De esta forma hemos podido sincronizar los diferentes equipos del laboratorio de una forma precisa y sencilla ⁽²¹⁵⁾.

PsychoPy está compuesto por tres componentes principales:

1. **Builder view.** Es una opción que permite el programa de realización de programas de estimulación mediante una interfaz gráfica intuitiva. Una vez realizada la aplicación se puede
2. **Coder view.** Es un editor de texto que permite crear tu programa en líneas de código directamente. Esta es la opción que se ha utilizado.
3. **The API** Permite importar librerías y utilizarlas fácilmente a nivel modular para realizar todos los módulos que componen el programa de estímulos. Por ejemplo: crear los estímulos, configurar el monitor, activar el puerto paralelo del ordenador, etc.

x. Calibrado del monitor.

PsychoPy proporciona una manera intuitiva y simple de calibrar el monitor de pruebas e incluso introducir información adicional útil para llevar a cabo el experimento como podemos ver en la figura 25. Además proporciona la posibilidad de calibrar más de un monitor. Para ello hay que tener en cuenta el nombre que será de referencia dentro del código de nuestro programa.

Como se puede observar se pueden configurar parámetros de la pantalla como sus dimensiones en pixeles, su anchura y altura en centímetros, así como la distancia a la cual se va a colocar el sujeto de la pantalla. En nuestro estudio se ha utilizado una pantalla de 1920x1200 pixeles, en centímetros sus dimensiones son : 50cm x 31cm. El sujeto se ha colocado a 50 cm de la pantalla.

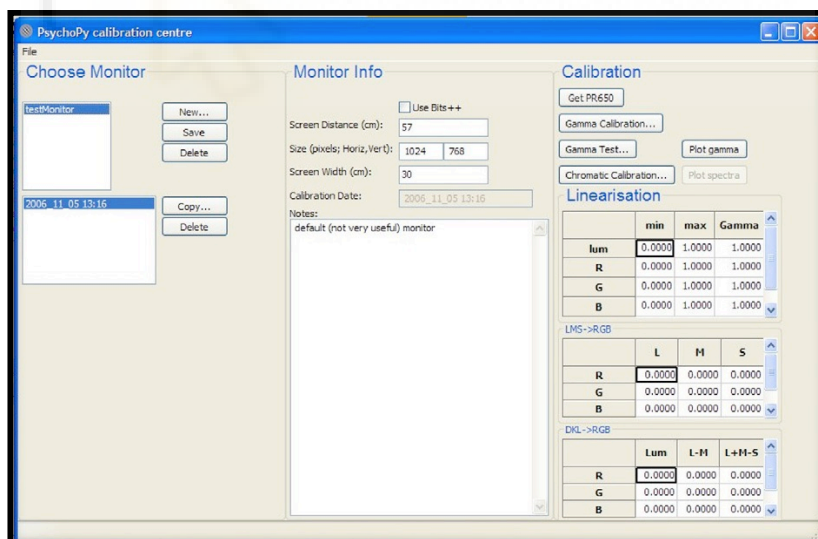


Figura 25. Pantalla Monitor Centre Psychopy.

Una vez calibrado el monitor, se programa mediante sentencias de código las características del funcionamiento del programa en relación al monitor.

- Se cargan las librerías asociadas al monitor y al núcleo:

```
“from psychopy import core,monitors”
```

- Se hace referencia al monitor y la distancia entre usuario y pantalla.

```
“mon=monitors.Monitor('Monitormac',distance=50)”
```

- Variables de pantalla:

```
“pantalla_width=1920”  
“pantalla_high=1200”
```

- Se calibran parámetros tales como el ancho y alto de la pantalla en pixeles, que la ejecución del programa se realice a pantalla completa, se establecen las unidades en grados de ángulo visual.

```
“mywin=visual.Window([pantalla_width,pantalla_high],rgb=[0.5,0.5,0.5],allo  
wGUI="False",fullscr="True",monitor=mon, units="deg")”
```

- Hacemos que el mouse sea invisible durante la aplicación:

```
“mywin.setMouseVisible(False)”
```

xi. Unidades de medida.

Una de las ventajas clave de PsychoPy sobre muchos otros paquetes de software de construcción de experimentos de neurociencia es que los estímulos pueden ser descritos en una amplia variedad de unidades en el mundo real. En la mayoría de los sistemas se proporcionan los estímulos con un tamaño fijo, en píxeles o porcentaje de la pantalla, y es tarea del programador el calcular cuántos centímetros o grados de ángulo visual son necesarios para generar el estímulo.

En PsychoPy, una vez se ha proporcionado la información acerca del monitor o monitores, solo se ha de especificar el estímulo en la unidad que se desee y automáticamente PsychoPy lo convierte al tamaño de pixel apropiado. Se deben establecer para un determinado estímulo las unidades de control, la ubicación, el tamaño y la frecuencia espacial del estímulo.

Para todas las unidades el centro de la pantalla se representa por medio de coordenadas (0,0), los valores negativos indican abajo / izquierda y los valores positivos se indican arriba / derecha.

Las unidades utilizadas en el presente estudio para la generación de los diferentes estímulos, son grados de ángulo visual. Para una conversión de tamaño en píxeles correcta es necesario tener en cuenta dos variables: la distancia a la que el sujeto se sienta delante de la pantalla de pruebas, así como la configuración de visualización del monitor en términos de distancia. Estas características se ajustan en la aplicación Monitor Center descrita con anterioridad, se requiere información sobre el ancho de la pantalla en cm y píxeles y la distancia de visualización en cm.

Para el programa asociado a los registros sacádicos se han utilizado tres tamaños diferentes para un estímulo cuadrado como podemos ver en la tabla 10:

10 minutos de arco	0.1667 grados de ángulo visual
20 minutos de arco	0.3333 grados de ángulo visual
60 minutos de arco	1 grado de ángulo visual

Tabla 10. Correspondencia arco-grado

Tal y como se aprecia en la tabla la correspondencia entre minutos de arco y grados de ángulo visual atiende a la siguiente relación:

$$\frac{\text{minutos de arco}}{60} = \text{grados de ángulo visual}$$

En el caso de los dos patrones visuales diseñados para realizar la prueba de registro de potenciales evocados, se ha usado tamaños de 1 grado y de 0.25 grados de ángulo visual.

Se ha supuesto que en todas las partes de la pantalla hay una distancia constante del ojo (es decir, que la pantalla es curva). Esta afirmación es claramente incorrecta por supuesto y es común a la mayoría de estudios que trabajan con estímulos en grados de ángulo visual. El error resultante es pequeño, la excentricidad es moderada (un error de 0,2% para cada 3 grados de ángulo visual) aunque este error crece a medida que estímulos se colocan más lejos del centro de la pantalla (un error de 2% a los 10 grados). Para los estudios de la visión periférica se ha de tener en cuenta estos errores. PsychoPy tampoco hace ninguna corrección para el espesor del vidrio de la pantalla, que refracta la imagen ligeramente.

xii. Presentación de estímulos.

El estímulo más utilizado es el de PsychoPy PatchStim, usado para controlar un paquete de estímulos visuales en la pantalla. Este paquete permite utilizar cualquier estilo de mapa de bits de datos, incluyendo texturas periódicas tales como: rejillas sinusoidales o líneas repetitivas e incluso imágenes fotográficas. Permite, además definir la transparencia del estímulo así como el contraste en pantalla. Estos estímulos pueden ser manipulados en tiempo real, los mapas de bits se pueden girar, desfasar, cambiar el número de ciclos. Los estímulos PatchStim puede ser utilizados para presentar una amplia variedad de objetos basados en imágenes, ya sea los que se utilizan típicamente en experimentos de psicofísica (rejillas, Gabors etc ...) e incluso aquellos de más alto nivel de psicología y neurociencia cognitiva (por ejemplo, fotografías, imágenes) o para crear formas geométricas simples como los puntos de fijación y flechas ⁽²¹⁶⁾.

Una vez calibrado el monitor y creada la ventana de presentación de estímulos, mediante la sentencia asociada `psychopy.visual.Window`, se crean los estímulos y algunos temporizadores que controlan la duración de permanencia del estímulo en la pantalla así como para la puesta en marcha del experimento. La creación de estímulos se realiza mediante la sentencia `psychopy.visual.PatchStim`, una para cada uno de los estímulos que presentaremos en pantalla.

Para el control de la pantalla y de los estímulos visuales para los diferentes experimentos se utilizan las siguientes clases.

1. Control de la pantalla.

```
class Window(size=(800, 600), pos=None, rgb=(0.0, 0.0, 0.0),
dki=None, lms=None, fullscr=None, allowGUI=None, monitor={},
bitsMode=None, winType=None, units=None, gamma=None, blend-
Mode='avg', screen=0, viewScale=None, viewPos=None,
```

A continuación se describen los parámetros que se han utilizado:

size: Tamaño de la ventana en píxeles (X, Y) .
pos: Ubicación de la ventana en la pantalla .
rgb: Color de fondo como [r, g, b]. Cada variable puede tomar valores entre -1 y 1.
fullscr: [None, True]. Activación modo de pantalla completa .
allowGUI: None[True,False] Si se establece en False, la ventana se dibujará sin el marco y sin los botones para cerrar etc .
monitor: None[cadena u objeto psychopy.monitors.Monitor] El monitor que se utilizará durante el experimento .
units: ["norm" (normalizado), 'grados', 'cm', 'PIX'] Define las unidades por defecto de los estímulos dibujado en la ventana (se puede reemplazar para cada estímulo).

Se han utilizado complementariamente las siguientes sentencias:

close() : Cierra la ventana.
flip(clearBuffer=True): Refresca la ventana y actualiza los buffers para la presentación de los estímulos.
setMouseVisible(visibility): Establece la visibilidad o no del cursor durante la ejecución del programa. En nuestro caso, se ha usado setMouseVisible(False).

2. Control de los estímulos.

```
class PatchStim(win, tex='sin', mask='none', units='', pos=(0.0, 0.0),  
size=(0.5, 0.5), sf=(1.0, 1.0), ori=0.0, phase=(0.0, 0.0), texRes=128, rgb=,  
[1.0, 1.0, 1.0], dkl=None, lms=None, contrast=1.0, opacity=1.0, depth=0,  
rgbPedestal=, [0.0, 0.0, 0.0], interpolate=False)
```

A continuación se describen los parámetros que se han utilizado:

sWin: Significa que se requiere un objeto de control de ventana. (visto en el apartado 1 anterior).

tex []: Textura que conforma la imagen del estímulo.

- 'sin', 'sqr', None
- o el nombre de la imagen (la mayoría de los formatos se soportan).
- o un numpy array (1xN or NxN) dentro del rango -1:1. Este es el caso utilizado para crear el damero de ajedrez” utilizado para el registro de los potenciales evocados.

units [None, 'norm', 'cm', 'deg' or 'pix']: Unidades utilizadas.

pos : una tupla (0.0,0.0) o lista [0.0,0.0] para las coordenadas x e y con respecto al centro del estímulo, generalmente el centro de la pantalla.

size: determina el tamaño del estímulo.

sf: una tupla (1.0,1.0) or una lista [1.0,1.0] correspondiente a la coordenada x e y, incluso un único valor aplicable a ambas coordenadas. Si hablamos de unidades en grados de ángulo visual o centímetros se traduce a ciclos por grado/cm. Si las unidades están normalizadas se traduce a ciclos por estímulo. Esto permite escalar el estímulo en función de su tamaño.

Por ejemplo:

- [1,1,1] es blanco.
- [0,0,0] es gris.
- [-1,-1,-1] es negro
- [1.0,-1,-1] es rojo
- [1.0,0.6,0.6] es rosa.

La razón de que estos colores se expresen entre 1 y -1 (en vez de 0:1 o 0:255) es que muchos experimentos, sobre todo en la ciencia visual donde PsychoPy tiene sus raíces, los colores expresan como desviaciones de una pantalla gris.

En virtud de dicho régimen, un valor de -1 es la disminución al máximo de gris y 1 es el incremento máximo por encima del gris.

contrast: Determina la desviación del color del estímulo con respecto a un valor de gris neutral. El contraste varía desde -1:1.
opacity: 1.0 es opaco, 0.0 es transparente.

Se han utilizado complementariamente las siguientes sentencias:

draw (win=None): Dibuja el estímulo en la ventana establecida. Es estrictamente necesario utilizar la sentencia “nombre_objeto_ventana”.flip() para que el estímulo aparezca y se actualicen los valores del cada nuevo estímulo, una vez refrescada la pantalla .
setPos (newPos, operation=”, units=None): Establece una nueva posición del estímulo.
setSize (newSize, operation=”, units=None): Establece un nuevo tamaño del estímulo

Las sentencias utilizadas para el control de los relojes son:

```
clock=core.Clock() #: Se define un reloj  
clock.reset()#: Puesta a cero del reloj, esta sentencia nos va a ayudar a  
mantener la sincronización.  
clock.getTime() #: Se usa para capturar el tiempo en un determinado instante.
```

Se ha utilizado una rutina de control de la ejecución de todos los patrones diseñados, tanto para el registro de los movimientos sacádicos así como para el registro de los potenciales evocados. Esta rutina permite interrumpir la ejecución del programa presionando la tecla ESC o “q” en cualquier momento. La sentencia `core.quit()` permite interrumpir la ejecución del programa (figura 26).

```
for keys in event.getKeys():  
    if keys in ['escape','q']:  
        core.quit()
```

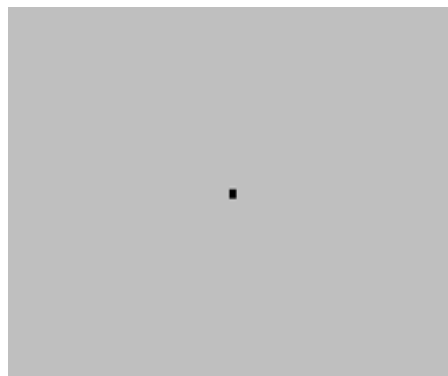


Figura 26. Patrones de estimulación visual. A la izquierda tenemos una captura de pantalla del programa de generación de estímulos relacionado con el registro sacádico.

xiii. Problemas de tiempo y sincronización.

En esta sección se abordarán temas tales como la precisión con la que se mide el tiempo de presentación de los estímulos así como el registro de respuesta. Algunos fabricantes de software y hardware establecen criterios y listas de precisión en milisegundos como característica de sus productos.

Pero el tiempo es un tema crítico, una tarea difícil y especialmente crítica para muchos experimentos en neurociencia y psicología. Muchos estudios requieren una precisión temporal con una precisión de unos pocos milisegundos, o incluso se requiere trabajar en el rango de sub-milisegundos.

PsychoPy proporciona diversos métodos para lograr la sincronización muy precisa de los acontecimientos así como la sincroniza con otros dispositivos. Esto se logra por medio de sincronización del VBL (período de vacío vertical) del monitor, por el uso de relojes muy precisos en la CPU (unidad central de procesamiento) del ordenador destinado a pruebas así como el acceso a la comunicación rápida a través de los puertos serie y paralelo.

PsychoPy, como la mayoría del software de este estilo, usa un método de funcionamiento de doble-buffer, mediante el cual se establece un buffer en segundo plano, donde inicialmente se dibuja el estímulo antes de ser presentado en la pantalla del ordenador de prueba. Dicho buffer actúa como si se dispusiese de una pantalla virtual alojada en la tarjeta gráfica del ordenador.

Para contribuir a la mejora de la temporización y sincronización de los estímulos con el aparato de registro, Neuroscan, se han tenido en cuenta los siguientes detalles:

1. Los programas se ejecutan en modo de pantalla completa. De esta manera el sistema operativo no tiene que pasar el tiempo procesando acciones relacionadas con el teclado o movimientos del ratón.
2. Generar los estímulos únicamente cuando se necesiten y posteriormente únicamente modificar alguno de sus parámetros. Por ejemplo, utilizar las sentencias `setSize()`, `setPos()`, para modificar el tamaño y la posición una vez creado el estímulo. Las llamadas a las funciones de creación de estímulos son relativamente más lentas por lo que requieren más tiempo de CPU que la mayoría de las funciones.
3. El hecho de que PsychoPy siga la especificación OpenGL 2.0 permite que ejecutar sentencias tales como `setContrast`, `setRGB` y `setOpacity` sean rápidas en ejecución.
4. Evitar bucles en el código.
5. Durante la realización de las pruebas se desconectó el cable de internet para evitar que los programas instalados realizaran actualizaciones automáticas.
6. Se utilizó una sola pantalla en lugar de dos (probablemente se produzca algo de sobrecarga en la gestión de tarjeta gráfica con un número doble de píxeles a gestionar).
7. Se utilizó un equipo únicamente para la presentación de estímulos, el cual a través del puerto paralelo enviaba pulsos al puerto trigger del equipo de adquisición de señales. El equipo de adquisición a su vez se conecta a otro ordenador por medio de usb.

De esta forma en la pantalla de adquisición de datos aparecen las marcas en los instantes de tiempo en los cuales aparece cada estímulo. Esta configuración minimizaba el retardo de aparición de estímulos en la ventana de adquisición. Este retardo llegó a ser en algunos casos como máximo 1 milisegundo por estímulo.

xiv. Interacción del software psychopy con el equipo de registro de señales neuroscan.

PsychoPy puede acceder a una amplia gama de hardware externo. Para algunos dispositivos se ha creado ya la interfaz en alguno de los sub-paquetes de librerías de PsychoPy. Para otros, se ha de escribir código para acceder al puerto serie, puerto paralelo, etc. De forma manual.

Para llevar a cabo la sincronización del equipo de pruebas con el equipo de adquisición, en primer lugar se ha de instalar el driver dll portio, el cual nos permite que el programa PsychoPy pueda interactuar con el puerto paralelo del ordenador de pruebas.

Dentro del código del programa se ha de importar la librería parallel además de inicializar el puerto paralelo a través de su dirección física a través de la sentencia: `parallel.setPortAddress(0x0378)`. Siendo 0x0378 la dirección física del puerto paralelo (esta información se puede extraer de la bios ordenador de prueba).

Una vez inicializado el puerto, se optó por enviar un único pulso a través del pin 8 del puerto paralelo del ordenador al equipo de registro, el cuál recibe este pulso a través de su puerto trigger externo. Este pulso enviado se traduce en una marca con numeración 128' en la pantalla de registro, la cual indica que se ha producido un estímulo procedente de un aparato externo al de registro. Generalmente este tipo de marcas se especifican bajo la codificación keyboard0.

Las sentencias utilizadas son:

```
parallel.setPin(8, 1)
parallel.setPin(8, 0)
```

xv. Filtrado de la señal.

Con el fin de disminuir el ruido presente en la señal utilizamos el algoritmo de Parks-McClellan o equirriple, que permite diseñar filtros pasos bajo con una respuesta finita en el impulso (FIR), de acuerdo con las características que se desean mantener de la señal.

El algoritmo de Parks_McClellan es un algoritmo iterativo que busca el filtro óptimo de respuesta al impulso (FIR – Finite Impulse Response filter) Chebyshev. Este algoritmo se usa para implementar filtros FIR óptimos y eficientes, los cuales utilizan un método indirecto para buscar los coeficientes óptimos para cada filtro. Su objetivo es minimizar el error en la banda de paso y de rechazo del filtro utilizando la aproximación Chebyshev.

En el presente estudio se ha implementado el algoritmo de Parks-McClellan mediante el programa de análisis matemático Matlab. Para ello se han utilizado dos funciones *firpmord* y *firpm* para su implementación.

Mediante el comando *firpmord* se estima el orden del filtro FIR óptimo usando el algoritmo de Parks-McClellan que más se ajusta a las especificaciones requeridas para señales electrooculográficas. La banda de frecuencias de trabajo es el intervalo desde 0.1Hz a 30Hz según las normas ISCEV. La frecuencia de muestreo utilizada para la adquisición de las señales es de 1000Hz.

Los datos de salida del comando *firpmord* son los que utiliza el comando *firpm* para obtener los coeficientes del filtro óptimo, es decir la respuesta al impulso de nuestro sistema $H(z)$, utilizando criterio sobre minimax como podemos ver en la figura 27⁽²¹⁸⁾.

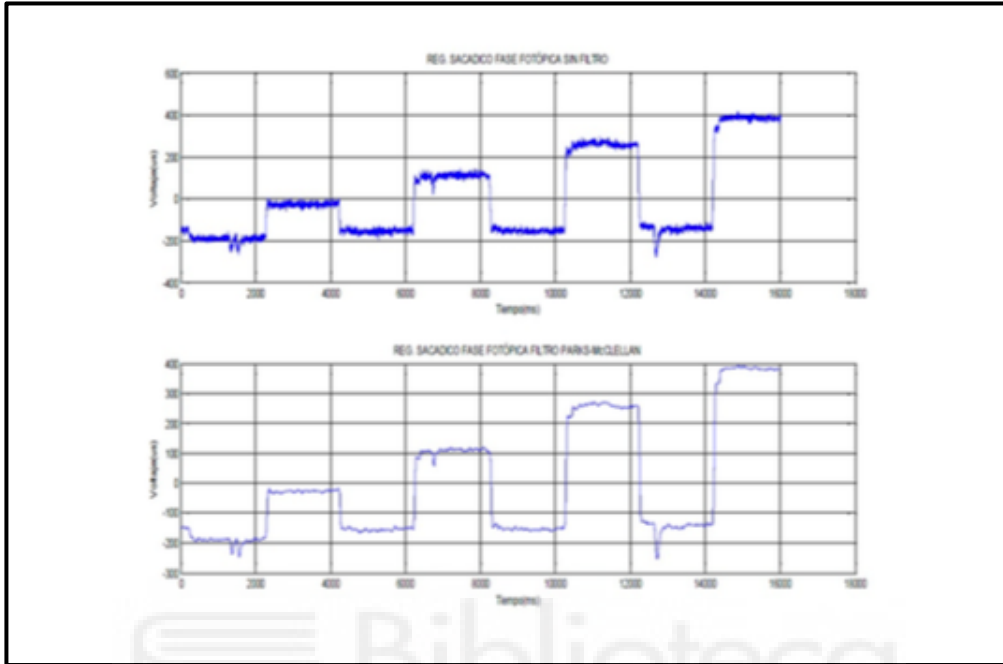


Figura 27. Filtrado mediante el algoritmo de Parks-McClellan. Extracto de señal electrooculográfica en fase fotópica en el canal horizontal sin filtrar y a continuación la misma señal aplicándole el filtro FIR obtenido mediante el algoritmo de Parks-McClellan.

Tal y como se muestra en la figura anterior, estos filtros permiten mantener las sacadas en la señal casi intactas y eliminan el ruido en una gran cantidad.

xvi. La transformada wavelet.

Las señales EOG tienen un alto contenido en baja frecuencia, el cual les da su identidad y un contenido en alta frecuencia el cual le da un matiz o diferenciación.

Para el estudio de los parámetros característicos de las sacadas se ha utilizado la transformada Wavelet discreta (ver figura 28). A partir de la señal original se ha realizado un análisis wavelet, el cual arroja dos conjuntos de datos con diferente información: los coeficientes de detalle y los coeficientes de aproximación. Los coeficientes de aproximación son los componentes de baja frecuencia de la señal

mientras que los coeficientes de detalles son componentes de alta frecuencia. Para el presente estudio nos hemos focalizado en el estudio de los coeficientes de detalles, ya que éstos muestran los lugares aproximados en los que se ha producido una sacada.

En la descomposición de la señal original, se utilizó la transformada wavelet Haar o DB1, la cual tiene definidos los filtros paso bajo de descomposición (PBD) y filtro paso alto de descomposición (PAD). Los coeficientes de detalle se obtienen de la convolución de la señal original con el filtro alto de descomposición. Los coeficientes de aproximación se obtienen mediante la convolución de la señal original con el filtro paso bajo de descomposición.

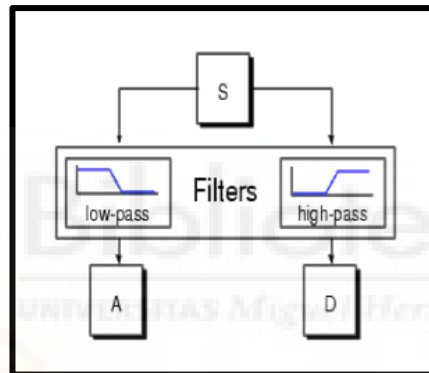


Figura 28. Esquema de la transformada Wavelet. La señal original, S, pasa a través de dos filtros complementarios, y surge como dos señales: coeficientes de aproximación y coeficientes de detalle.

Después de aplicar cada filtro se diezma la señal (figura 29). Realmente este diezmo no tiene inconvenientes en el resultado obtenido debido a que la señal registrada está sobre muestreada.

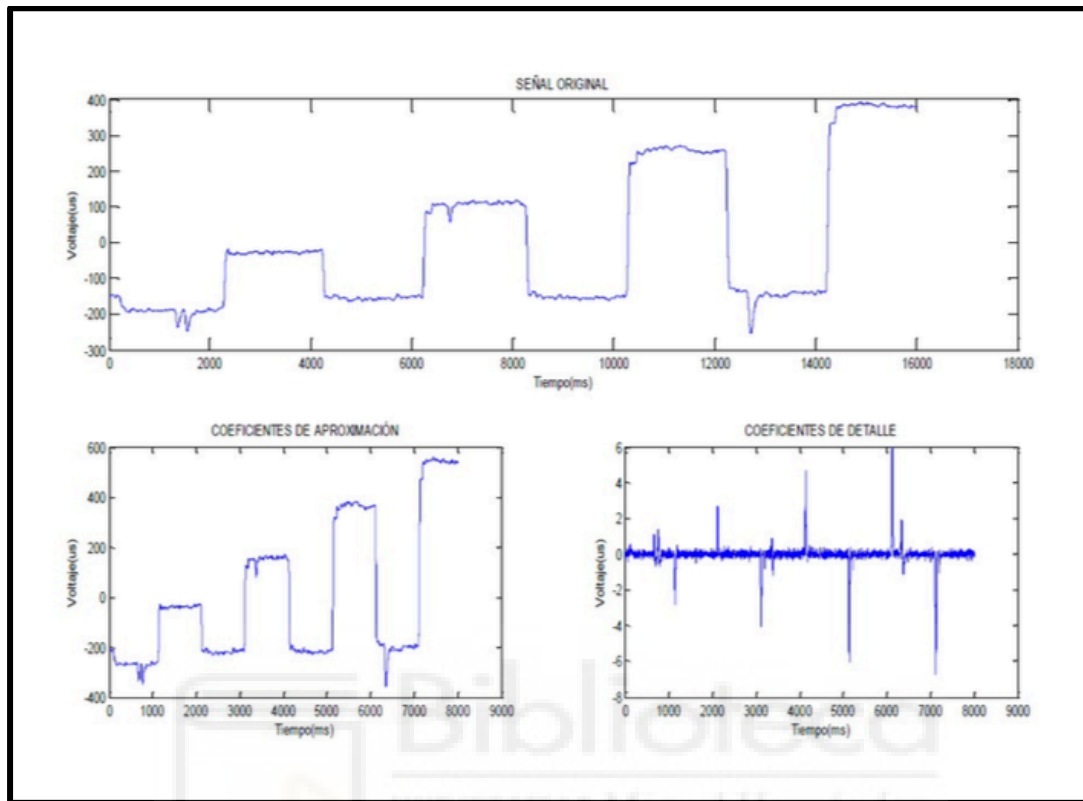


Figura 29. Coeficientes de aproximación y de detalle de una señal original dada.

A los coeficientes de detalle se les debe determinar un valor umbral que permita eliminar aquellos valores que no pertenecen a una sacada como tal, como es el caso de posibles parpadeos, que contribuyen al ruido existente en la señal. Solo deben quedar aquellos que tengan una mayor probabilidad de estar en la misma ubicación que una sacada. Para la elección del umbral se pueden utilizar diferentes criterios de decisión tales como: Rigsure (selección de umbral adaptativo usando el principio de riesgo imparcial de Stein), Heursure (variante heurística del criterio anterior), Sqtwolog (umbral universal), Minimaxi.

Las reglas para la selección de un umbral de ruido, están basadas en el modelo $y=f(t)+e$ donde $f(t)$ es la señal sin el nivel de ruido y e es ruido blanco. El objetivo es suprimir la parte del ruido de la señal y recuperar el resto. Dentro de cada tipo de toma de decisión, podemos distinguir entre: selección de umbral mediante el procedimiento suave (soft), el cual elimina el ruido respetando los pequeños detalles de la señal; o duro (hard) el cual es más riguroso.

En el estudio presente se ha utilizado el método Rigsure para seleccionar el umbral mediante el método “soft” de eliminación de ruido. Es el más fiable para obtener una umbralización óptima de los coeficientes de detalle sin perder demasiada información importante.

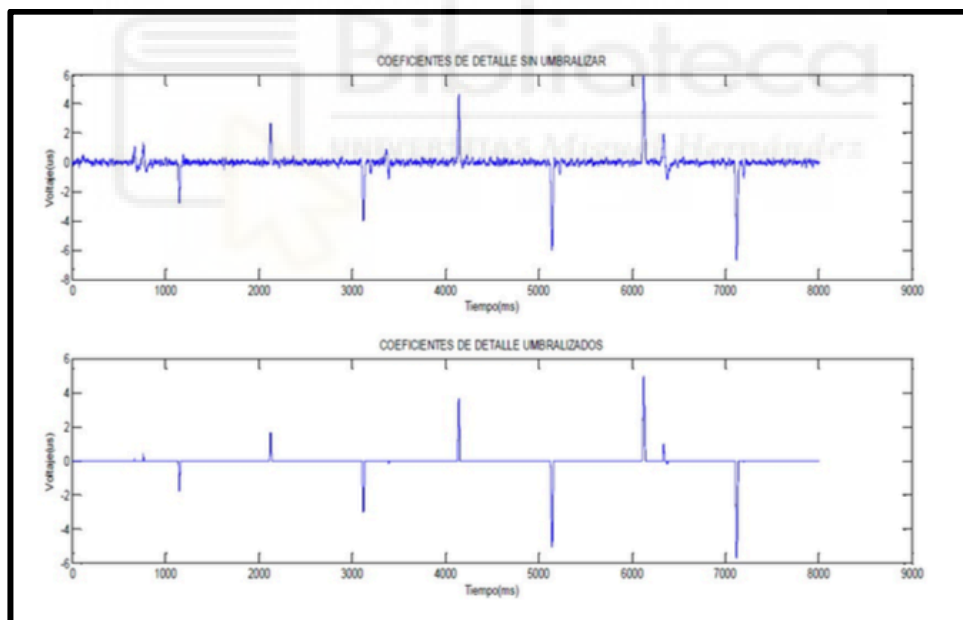


Figura 30. Coeficientes de detalles aplicando el criterio Rigsure de umbralización.

En la figura 30 se puede observar que se minimiza el ruido inherente en la señal de los coeficientes de detalle, manteniendo intactos los cambios de pendiente de la señal objeto del procesado.

A partir de la ubicación de los coeficientes de detalle umbralizados, se busca en la señal original cambios de pendiente, los cuales indican el inicio y el fin de las sacadas. Con los puntos de inicio y fin se pueden obtener los parámetros característicos de cada una de las sacadas que componen la señal.

Los parámetros característicos de las sacadas son:

- **Amplitud:** determina el tamaño de la sacada o salto.
- **Duración:** Es el tiempo que se demora una persona en realizar una sacada.
- **Velocidad de pico:** Es la máxima velocidad alcanzada durante la sacada.
- **Latencia:** es el tiempo transcurrido entre la aparición de un estímulo visual y el inicio de la sacada en respuesta a éste.

A continuación se explica el método por el cual se pueden obtener cada uno de estos parámetros de una forma fiable y precisa.

Tal y como se ha descrito en secciones anteriores, se llevó a cabo la sincronización de la aparición de los estímulos en cada una de las posiciones programadas.

Por otro lado, tal y como se ha mencionado anteriormente, mediante los coeficientes de detalle umbralizados podemos determinar cuáles son los puntos con una mayor probabilidad de producirse una sacada, tal y como se muestra en la figura 31, en los lugares donde se produce una sacada hay un cambio de pendiente.

Por tanto podemos determinar el intervalo de tiempo desde que se produjo la aparición del estímulo en la pantalla y la posible sacada.

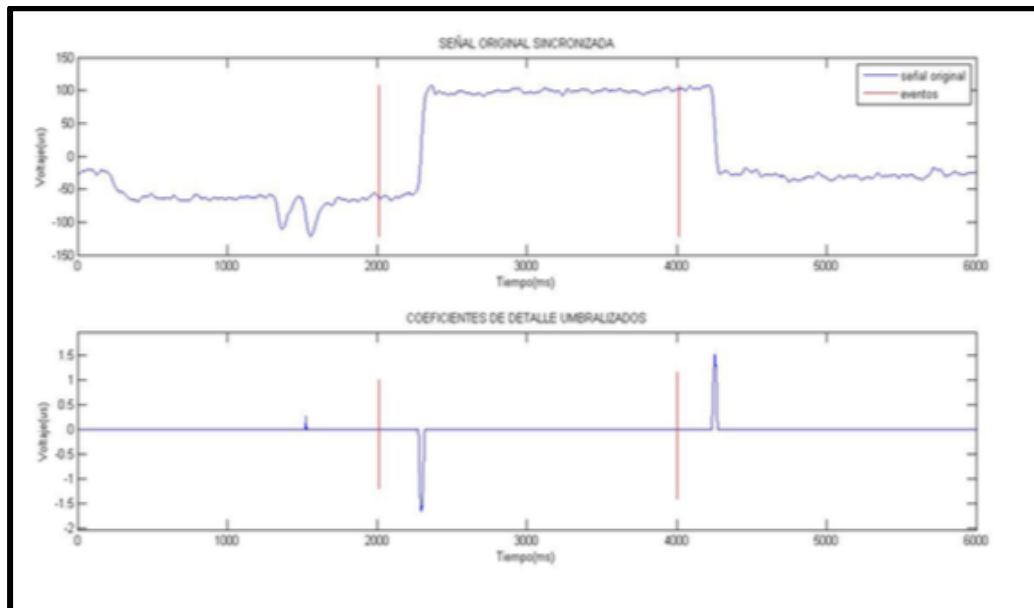


Figura 31. Localización de sacadas mediante cambios de pendiente en la señal de coeficientes de detalle umbralizados.

El intervalo de estudio utilizado son 4000 muestras de la señal original ya filtrada, correspondiendo a una secuencia fijación-sacada-fijación. Tenemos que tener en cuenta que al realizar la transformada wavelet, tras la convolución de cada uno de los filtros de descomposición, se producía un diezmado de la señal. Este factor de diezmado en nuestro caso de estudio es $N=2$, es decir, la señal correspondiente a los coeficientes de detalle tiene la mitad de muestras que la señal original filtrada. Este detalle lo tendremos en cuenta a la hora de hacer los intercambios oportunos de información entre el intervalo de estudio en la secuencia de coeficientes de detalle con su correspondiente intervalo de estudio de la señal original.

Una vez aclarados los anteriores conceptos, en la señal correspondiente a los coeficientes de detalle umbralizados hallamos el primer punto que sea distinto de cero. A continuación se analiza el resto de la señal en busca del primer cambio de pendiente tanto positivo como negativo. Si existe una sacada, obtendremos un primer máximo de pendiente, ya sea máximo o mínimo. A continuación se obtiene un segundo valor de máxima pendiente, que en caso de sacada va a ser un punto cero. Si por el contrario, es un parpadeo, ambos cambios de pendientes obtenidos van a ser distintos de cero, siendo además la diferencia en tiempo entre ambos menor de 100 ms, valor mínimo para que se produzca una sacada.

En caso de haber obtenido una sacada, vamos a relacionar cada uno de los puntos con los parámetros característicos.

Atendiendo a la señal obtenida de coeficientes de detalle, se establece que el primer punto con valor cero hallado tras la aparición del estímulo nos va a permitir obtener el punto de inicio de la sacada en la señal original.

El segundo valor de máxima pendiente obtenida, también es un valor de coeficientes de detalle nulo, nos indica el final de la sacada. Por tanto, el valor correspondiente en unidades de tiempo, de este punto en la señal original menos el punto de latencia nos da como resultado la duración de la sacada. Así mismo, si hablamos en términos de voltajes obtenidos en micro voltios (μV), la diferencia de potencial entre el punto de latencia y el punto de fin de sacada nos permite obtener la amplitud.

Una vez obtenidos los parámetros de amplitud y duración, se obtiene el valor de velocidad de pico, la cual es la diferencia entre la amplitud de la sacada y la duración, como podemos ver en la figura 32.

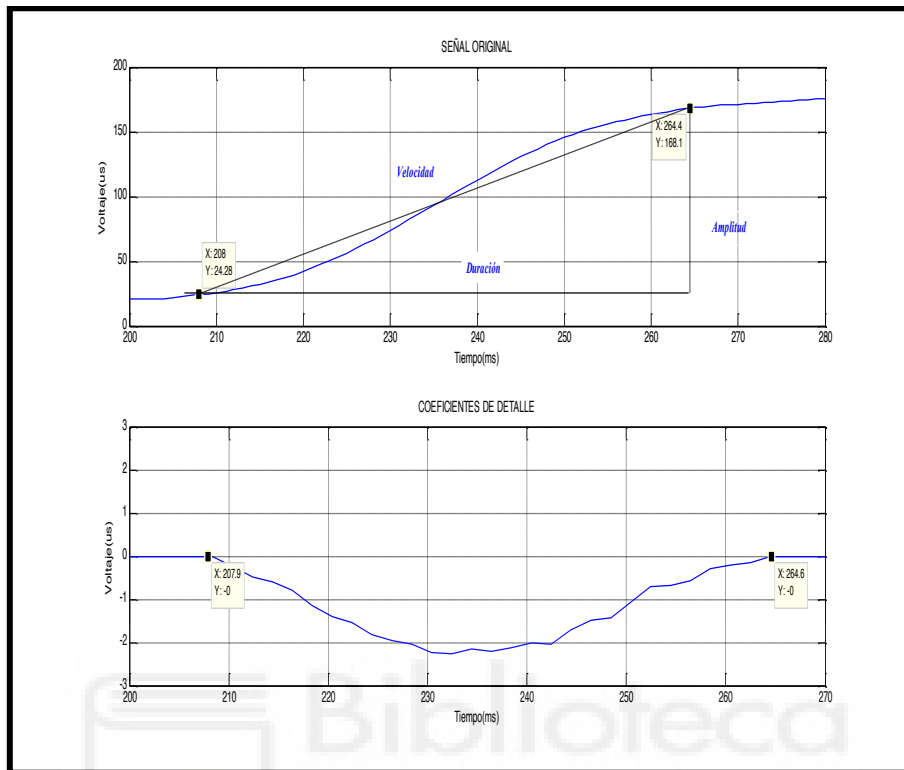


Figura 32. Parámetros característicos de los registros sacádicos. En la figura se han determinado los parámetros principales: amplitud, duración, latencia de los registros sacádicos y su correspondencia con la señal de coeficientes de detalle.

Se ha tenido en cuenta a la hora de realizar el algoritmo de procesamiento los siguientes aspectos:

- Existe un compromiso entre la longitud del trozo a analizar y la sensibilidad del algoritmo en función del número de muestras de la señal original que vamos a filtrar mediante la transformada wavelet. Si dicho número de muestras no es suficiente para que se detecte una sacada, es necesario ampliarlo. Por dicha razón se ha establecido un intervalo de estudio correspondiente a la señal original de unas 4000 muestras, que corresponde con el movimiento sacada-fijación-sacada, posteriormente se analiza únicamente la ventana correspondiente al periodo sacada-fijación. De esta forma el algoritmo tiene una sensibilidad aceptable y nos permite mayor flexibilidad a la hora de tratar señales de diferente longitud. Se ha de tener en cuenta además, que cuanto mayor sea el espacio de señal original a analizar, dependiendo del nivel de señal registrado, el filtrado del ruido puede ser menor. Con lo cual se ha adoptado este protocolo de análisis basado en ventanas de estudio, independientemente de la longitud de la señal registrada.

- Para evitarnos el análisis de la ventana de estudio en su totalidad, una vez hallado el punto de latencia, el resto de señal de la ventana corresponde al periodo de fijación. Dentro de dicho periodo de fijación pueden haber alteraciones de la señal, como posibles parpadeos o cambios inesperados debido al movimiento voluntario o involuntario del sujeto, pero que en realidad no son determinantes para el estudio en cuestión. Para ello únicamente se usa un intervalo donde estima que existe una mayor probabilidad de que ocurra la sacada y en consecuencia se obtenga el punto de latencia y duración, de esta forma, se disminuye la probabilidad de obtener sacadas erróneas. Este intervalo comprende unos 400ms a partir de la aparición del estímulo. Todas aquellas latencias que superen este valor serán anuladas. Esto no produce valores erróneos debido a que en el presente caso de estudio, se realiza un estudio de población de sujetos sanos, los cuales nunca superan dicho valor de latencia.

- Para aquellos casos en los que la posición del ojo es (0,0), es decir, el sujeto está mirando al centro de la pantalla, sin moverse de dicho punto, no se van a producir cambios sustanciales de la señal. Las pequeñas fluctuaciones que presente la señal perteneciente a los movimientos microsacádicos que realice el ojo, junto con posible ruido que no se haya logrado filtrar se va a traducir en coeficientes de detalle nulos.
- Cuando la trayectoria ocular sea desde el punto central de la pantalla a otro punto con coordenadas únicamente horizontales o verticales. La componente correspondiente a la parte nula experimentará coeficientes de detalle nulos.
- Se han podido detectar problemas en casos tales como: El paso de un punto de fijación a otro punto de fijación, no se produce en un único "salto" si no que el sujeto lo realiza en varios, dichas fluctuaciones pueden producirse en coeficientes de detalle nulos. Del mismo modo, es posible que dichas fluctuaciones sí sean detectadas por el algoritmo dando como resultado un número de cambios de pendiente proporcional al número de pasos usados en realizar la sacada. En este caso, estos puntos son anulados y no contribuyen al estudio.

xvii. Análisis de datos. Matlab.

MATLAB (abreviatura de MATrix LABoratory, "laboratorio de matrices") es un software matemático que ofrece un entorno de desarrollo integrado (IDE) con un lenguaje de programación propio (lenguaje M). Está disponible para las plataformas Unix, Windows y Apple Mac OS X.

Entre sus prestaciones básicas se hallan: la manipulación de matrices, la representación de datos y funciones, la implementación de algoritmos, la creación de interfaces de usuario (GUI) y la comunicación con programas en otros lenguajes y con otros dispositivos hardware. Sus capacidades se pueden ampliar con las cajas de herramientas (toolboxes); muy útiles para el procesado de señales neurológicas.

Es un software muy usado en universidades y centros de investigación y desarrollo. Por tanto, es la plataforma de desarrollo de los diferentes programas que nos permiten procesar las señales registradas ⁽²¹⁷⁾.



7. Resultados

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos para cada una de las partes detalladas con anterioridad, comenzando con el metaanálisis de las publicaciones científicas relacionadas con el estudio de los movimientos sacádicos y siguiendo con los resultados obtenidos en nuestro propio estudio.

a) Evaluación de los estudios científicos sobre los movimientos sacádicos.

Aunque en la Edad Media encontramos referencias a los movimientos oculares. Consideramos el comienzo de la escritura científica sobre afecciones que corresponden al sistema ocular el trabajo de Johann Jakob Wepfer en 1658. Posteriormente el trabajo de Francesco Redi de 1666 y el estudio de EMG sobre la Raya eléctrica, completado por John Walsh en 1773. Luisi Galvani demostraba que la electricidad podía provocar contracciones musculares.

Ya en la Edad contemporánea encontramos los siguientes estudios:

- 1844 → Valentius con percepción visual.
- 1859 → Alfred Wilhem Volkmann con un taquistoscopio primitivo para percepción visual.
- 1866 → Hermann von Helmholtz describe ojo como objeto en movimiento.
- 1883 → Lamarre recoge el sonido de un sacada con una aguja en el párpado superior.
- 1889 → Edmund Delabarre desarrolla un sistema de medición de los movimientos de los ojos.
- 1890 → Marey con el primer registro de EMG.
- 1898 → Raymond Dodge y Quitmeyer con la primera medición de la sacada.
- 1902 → Gotch mide la respuesta fisiológica en los ojos de las ranas.
- 1907 → Louis Émile Javal describe los movimientos oculares en la lectura.
- 1908 → Einthoven y Jolly reconocen la onda del electroretinograma.
- 1909 → Buys diseña el fotonistagmografo.
- 1922 → E. Schott publica el registro del nistagmo.

- 1924 → Buys publica el nistagmus rotatorio en el hombre.

Desde este momento recurrimos al estudio mediante la base de datos que indexa la mayoría de las publicaciones científicas (PUBMED), de esta manera hemos obtenido un total de 5038 publicaciones hasta Mayo de 2018 como podemos ver en el gráfico 13.



Gráfico 13. Número de publicaciones por año en Pumbed.

i. Década de los años 50.

Con el desarrollo de la informática ha sido posible la creación de bases de datos que permiten recopilar la información publicada en las diferentes revistas a tiempo reales. Presenta ciertas limitaciones, ya que en la actualidad no están incorporadas la mayoría de revistas científicas en todos los idiomas, pero esto no ha sido posible desde los inicios. Por lo que al realizar el análisis científico es posible que falten algunos autores o algunas publicaciones. En cualquier caso se acepta que es la mejor manera y la más completa para realizar análisis de investigación de manera retrospectiva en el momento actual.

La búsqueda en PubMed con el término “saccadic movements” proporciona 5038 resúmenes que abarcan desde 1954 hasta Mayo de 2018.

En 1954 aparece la publicación de Westheimer G. “Mechanism of saccadic eye movement” publicado en *AMA Arch Ophthalmol* ⁽⁷³⁾.

En los primeros años las publicaciones nos son muy numerosas, pero en 1956 nos encontramos 2 publicaciones, una de ellas del equipo formado por Alpern M. y Wolter JR. que publican “the relation of horizontal saccadic and vergence movements” también publicado en *AMA Arch Ophthalmol* ⁽⁷⁴⁾ y Cornsweet TN. que publica “determination of the stimuli for involuntary drifts and saccadic eye movement” publicada en *J Opt Soc Am* ⁽⁷⁵⁾.

En 1958 encontramos una publicación muy importante la realizada por Miller JE. En consonancia con nuestro trabajo de investigación, en la que podemos encontrar por primera vez la EMG aplicada a los movimientos sacádicos, 68 años después de que Marey acuñara el término en 1890. Para nosotros es el punto de partida para el conocimiento de la sacada de un modo objetivo. En el artículo Miller define el patrón electromiográfico de los movimientos oculares, habla de movimientos rápidos o movimientos sacádicos de fijación, y por otro lado habla de movimientos lentos o cambios de posición tónicos que también describe como vergencias. Sale publicado en la revista de *AM J Ophthalmol* ⁽⁷⁶⁾.

ii. Década de los años 60.

Esta década destaca por el interés de las revistas de mayor impacto sobre los temas relacionados con los movimientos sacádicos, y por la eclosión del número de publicaciones. Ya que pasamos de 4 publicaciones en la década de los 50, a las 51 publicaciones de la década de los 60, como podemos ver en el gráfico 1. Como curiosidad en la primera mitad de la década podemos encontrar hasta 5 publicaciones presentadas en la revista *Science*.

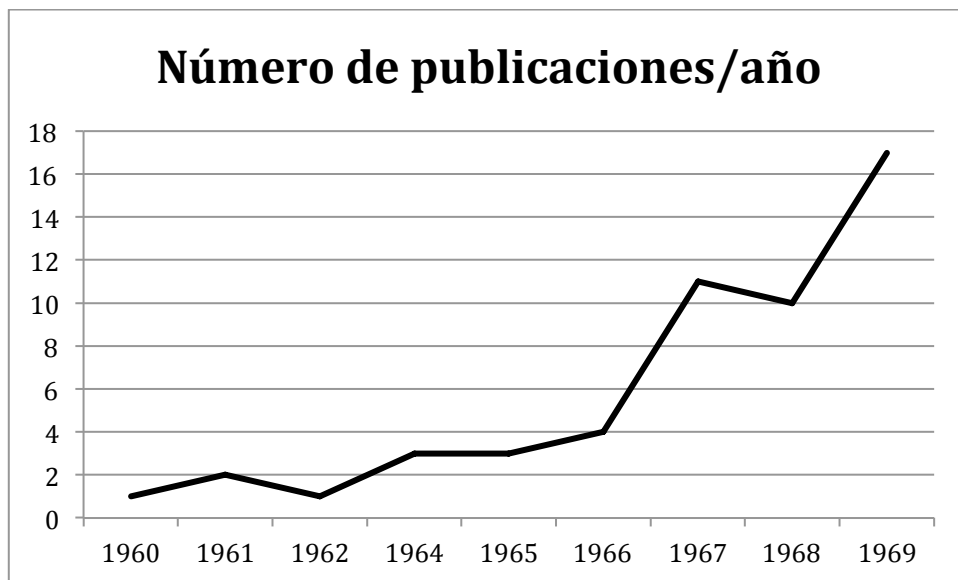


Gráfico 1. Publicaciones de la década de los años 60.

En esta época destacamos varios artículos por la información relevante aportada al estudio del movimiento sacádico. En 1965 un artículo indexado con idioma original en Ruso, que habla del role que desempeña la región parietal en el control de la sacada. Está firmado por I. M. Sechenova, que hace referencia a la primera universidad Estatal de Moscú ⁽⁷⁷⁾.

Es curioso que la propia NASA (National Aeronautics and Space Administration) se interesara en su estudio sobre los movimientos sacádico con el CR-564 del que se pude obtener poca información y que no hemos conseguido ningún dato ⁽⁷⁸⁾.

En 1966 Garder K. y colaboradores publican la relación existente entre la onda α y la sacada de fijación ⁽⁷⁹⁾. La primera referencia a una enfermedad en relación al movimiento sacádico se publica en el año 1967 por el equipo formado por Silverman J y otra vez por Gaarder K., quienes realizan un estudio comparativo de los movimientos sacádicos entre sujetos normales y sujetos con esquizofrenia ⁽⁸⁰⁾.

Un artículo que nos ha llamado la atención, es el de Saslow M. G. publicado en el año 1967, y en el que obtiene una latencia de 200 msg (variando entre 150 – 250 msg) según el tiempo de presentación de estímulos. Este estudio corroboraba la medición de la sacada realizada por Raymond Dodge y su alumno de honor el señor Quittmeyer en el año 1898, y obtiene un valor muy cercano al obtenido por nosotros en nuestro estudio pero con una tecnología mucho más rudimentaria ⁽⁸¹⁾.

A finales de la década el equipo de Goto K. evalúan los movimientos sacádicos en la fase rápida del nistagmo ⁽⁸²⁾. Aschoff J.C. plantea por primera vez la sensibilidad de la sacada a la influencia de la medicación, y estudia el efecto del diazepam sobre los movimientos sacádicos ⁽⁸³⁾. Bizzi E. en 1969 presenta los resultados obtenidos de su trabajo con monos y la evidencia de las descargas en neuronas frontales en monos no anestesiados durante la sacada, aunque este estudio no se ha realizado sobre humanos los reflejamos por el conocimiento que actualmente tenemos de la sacada y la influencia del lóbulo frontal sobre ella, por eso resaltamos las primeras investigación sobre este aspecto ⁽⁸⁴⁾.

El año 1969 termina con una publicación de gran interés en el campo de la Neurología. El primer estudio en el que se utiliza una técnica neurofisiológica, como es el EMG, para evaluar no solo la influencia de un fármaco, sino la respuesta a un fármaco dentro de la enfermedad del Parkinson. En este caso el equipo formado por Higstein S, Cohen B y Mones R., estudian los cambios en el movimientos sacádicos en pacientes con Enfermedad de Parkinson tras la administración de L-Dopa ⁽⁸⁵⁾.

iii. Década de los años 70.

Durante la década de los años 70, se produce un incremento muy importante en el número de publicaciones, los movimientos sacádicos cada vez muestran un mayor interés, además de un interés más clínico y profundizando dentro de las diferentes patologías Neurológicas.

En las *patologías vasculares*, un aspecto importante es la evaluación de los músculos extraoculares, sobre todo cuando la lesión vascular se aloja sobre el territorio vertebrobasilar. Este hecho no pasó desapercibido a Kommerell y Hoyt que en 1973 describen un nistagmo tipo lateropulsión dentro del Síndrome de Wallenberg. Este síndrome que se caracteriza por una lesión vascular debida a la oclusión de la arteria cerebelosa inferior posterior y que provoca un infarto bulbomedular lateral, tiene como parte de su expresión clínica la afectación de los movimientos oculares. Dos años después presentan una nueva publicación donde incluyen como nuevo síntoma de afectación del tronco, la alteración del movimiento sacádico ^(86,87). Al mismo tiempo Hartaje y Kerschenteiner evidencian alteraciones en los movimientos sacádicos en lesiones hemisféricas ⁽⁸⁸⁾.

En 1976 Ritchie provoca lesiones cerebelares a macacos para estudiar los movimientos sacádicos, su relación con la refijación del ojo y la influencia de la retina en estos patrones ⁽⁸⁹⁾. Selhorst, Stark, Ochs y de nuevo Hoyt en colaboración con los anteriores presentan lo que denominan oscilaciones macrosacádicas en lesión cerebelar aguda y dismetría sacádica ⁽⁹⁰⁾. Un equipo japonés formado por Mimura, Okuzawa, Shimo-Oku e Imachi estudian en el año 1977 otro tipo de patologías vasculares, también referidas al territorio vascular vertebrobasilar, pero con lesiones a un nivel más alto con daño sobre arterias del territorio cerebral posterior. Concretamente en el lóbulo occipital y refieren la alteración de los movimientos sacádicos en pacientes con hemianopsia homónima. El mismo año Körmer también presenta un estudio que presenta los movimientos sacádicos pero tanto en la hemianopsia homónima como en la hemianopsia bitemporal ⁽⁹¹⁾.

En el año 1979 se publica en Lancet un artículo muy importante, firmado por Sundquist, este artículo evidencia la alteración en el tiempo de reacción de las sacadas en un paciente que presenta una lesión en el lóbulo parietal. Su conclusión es que el encontrar un patrón alterado de sacádicos puede ayudar a la localización de la lesión. El estudio lo realiza con dos grupos de estudio, en uno de ellos 8 sujetos normales que obtienen una sacada media de 221 msg a la izquierda y una sacada media de 222 msg a la derecha. Los sujetos afectados de lesiones isquémicas o de lesiones tumorales presentan la mayoría de ellos valores superiores, como podemos ver en la tabla 3 ⁽⁹²⁾.

Age	Saccadic reaction-time (ms)		P	Lesion
	L	R		
66	297±52	218±52	<0.001	c.v.d. right
46	330±45	281±29	<0.001	c.v.d. right
27	267±18	313±25	<0.001	Tumour left
70	284±33	239±48	<0.001	Tumour right
62	304±40	281±45	<0.02	Tumour right
..	(267±28)	(261±33)	(n.s.)	(after cortisone)
56	308±24	280±38	<0.01	Tumour right
..	(271±40)	(270±71)	(n.s.)	(after cortisone)

c.v.d.=Cerebrovascular disease.

Tabla 3. Mediciones de sacádicos llevadas a cabo por Sundquist.

Hamann presenta otro artículo con desviación sistemática en los valores de la sacada en los pacientes que han presentado un Síndrome de Wallenberg, lo que demuestra el impacto de estos estudios en el campo de la Neurología clínica ⁽⁹³⁾. Un artículo de interés clínico y de investigación, es la correlación de opsoclonus transitorio y un paciente que presentó hemorragia talámica, publicado por Keane en 1980 ⁽⁹⁴⁾. Para comprender un poco más este tipo de publicaciones, se debe saber en qué consiste el opsoclonus, el opsoclonus es un movimiento del ojo descontrolado que presenta afectación multivectorial y que es impredecible. Esto es típico de afectaciones sobre el colículo superior en el mesencéfalo, pero también se puede presentar en las vías ascendentes que cruzan por el tálamo en su entrada a la corteza cerebral.

Por enlazar un poco con el opsoclonus y entrando en el campo de las **lesiones tumorales**. Una correlación habitual que puede presentarse en un niño donde se evidencia el opsoclonus-mioclonus, es la presencia de una lesión tumoral denominada neuroblastoma. En 1975 Savino y Glaser se presenta un estudio de movimientos sacádicos en un niño con neuroblastoma donde se evidencia este tipo de presentación ⁽⁹⁵⁾. Y en 1978 Carlow y Bicknell hablan de alteración de la motilidad ocular y lesiones de tronco, concretamente las alteraciones causadas por una lesión tumoral que se denomina como pinealoma ⁽⁹⁶⁾. No obstante la presentación del opsoclonus-mioclonus puede darse en diferentes enfermedades neurológicas, entre ellas infecciosas, metabólicas y paraneoplásicas entre otras.

En el campo de las *enfermedades de la placa neuromuscular*, en 1972 Metz, Scott y O'Meara presentan un estudio muy completo de movimientos sacádicos en pacientes con Miastenia Gravis (MG), donde se compara a 42 sujetos con MG con otros 26 pacientes con parálisis VI pc, otros 19 pacientes con oftalmoplejía externa crónica progresiva y otros 28 pacientes normales. Se obtienen los valores sacádicos y la expresión de la curva que puede permitir reconocer las diferencias entre los diferentes sujetos ⁽⁹⁷⁾.

En 1975 Schmidt presenta una comprobación de la respuesta que tienen los movimientos sacádicos durante la realización del test de tensilon ⁽⁹⁸⁾. En la MG, los pacientes tienen una debilidad muscular que afecta también a los músculos extraoculares, estos músculos son especialmente sensibles, por lo que el paciente suele presentar ptosis y diplopía. Con la administración de Tensilon (cloruro de edrofonio) el paciente mejora dicha situación. Lo interesante en este estudio es la posibilidad de tener una medida objetiva de dicha debilidad, mediante la medición de los movimientos sacádicos, de esta forma podemos saber si hay una respuesta al tensilon, como es de fuerte dicha respuesta y si es mantenida en el tiempo. Lo que no pasó desapercibido a Baloh y Keesy que en 1976 presentaron un estudio similar pero midiendo la velocidad y la amplitud, antes y después de la administración del edrofonio, como podemos ver en la tabla 4 ⁽⁹⁹⁾.

TABLE 1
CLINICAL DATA AND EDROPHONIUM RESPONSIVENESS IN KNOWN
MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS

Patient	Age and Sex	Type of MG	Clinical Eye Muscle Weakness at time of Test	Saccade Velocity at Test Onset *	% Change after Edrophonium	
					Average Amplitude	Average Maximum Velocity
1	47 F	ocular generalized	bilateral lateral rectus	slow	+70	+19
2	27 F	ocular oropharyngeal	none	normal	+20	+27
3	54 F	generalized	none	normal	+16	+5
4	25 F	generalized	none	normal	+91	+20
5	66 M	ocular generalized	total external ophthalmoparesis	slow	+67	+15
6	14 F	ocular generalized	bilateral lateral rectus	slow	+105	+19
7	34 F	generalized	none	normal	+17	+5
8	25 F	generalized	none	normal	+14	+27
9	21 F	ocular generalized	none	normal	+13	+32
10	74 M	ocular generalized	none	slow	+36	+63
11	25 F	ocular oropharyngeal	none	normal	+38	+17
12	72 F	bilateral ptosis	none	slow	0	-8

* Compared to 25 normal subjects.

Tabla 4. Porcentaje de cambio después de la administración del edrofonio en los pacientes con MG, según datos publicados por Baloh y Keesy.

En 1977 se da un paso adelante con los MS. Mastaglia, Black, Collins y Dawkins intentan utilizar la técnica para completar el diagnóstico de MG, consiguen que se publique en la prestigiosa revista científica de Lancet⁽¹⁰⁰⁾.

Ya a finales de 1980 el grupo formado por Schimdt, Dell'osso, Abel y Daroff describe una onda sacádica típica de la MG⁽¹⁰¹⁾.

En patologías conocidas como *rígido-acinéticas*. Jones y Jong utilizaron las características dinámicas de los movimientos sacádicos para ver la respuesta de la levodopa en enfermos de Parkinson. Para ello compararon a 14 sujetos con enfermedad de Parkinson definida, con otros 12 sujetos libres de enfermedad. Para ello descompone la sacada por amplitud, duración y velocidad máxima. Pero no hay diferencia en los resultados de ambos sujetos, pero esto le vale una publicación en la revista *Neurology* por el importante enfoque clínico que le da a la técnica ⁽¹⁰²⁾. Otra serie de 18 pacientes con enfermedad de Parkinson frente a 10 sujetos normales es presentada en 1979 por Shibasaki, Tsuji y Kuroiwa, donde sí que pudieron relacionar la sacada hipométrica con la enfermedad de Parkinson, además correlacionaron la disminución de la velocidad sacádica con el aumento del tiempo de reacción del dedo ipsilateral a la dirección de la mirada. Por lo que concluyen que la bradicinesia presente en el hemicuerpo de inicio en la enfermedad de Parkinson idiopática, también está presente en los músculos extraoculares ipsilaterales ⁽¹⁰³⁾. Otra serie fue presentada por Teraväinen y Calne en 1980 ⁽¹⁰⁴⁾.

Dentro de este campo en 1975 Trevisan, Testa y Angelini presenta un artículo con medición de los movimientos sacádicos en 2 sujetos con Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP). Lo característico de esta enfermedad es que se produce un enlentecimiento progresivo de la sacada vertical pero sin verse afectada la sacada horizontal ⁽¹⁰⁵⁾. En 1979 se presenta por un equipo formado por Chu, Reingold, Cogan y Willians una serie de pacientes con PSP de 13 sujetos con los mismo resultados ⁽¹⁰⁶⁾.

Dentro de las patologías que podemos definir por la presentación rígida-acinética, aunque con un origen algo diferente a la enfermedad de Parkinson, encontramos una publicación sobre la Enfermedad de Wilson. En 1974 por el grupo de Kirkham y Kamin evidencian alteraciones sacádicas en este tipo de patología que cursa con presentación rígida-acinética ⁽¹⁰⁷⁾. Otra sobre la Corea de Huntington en 1979 por el equipo formado por Avanzini, Girotti, Caraceni y Spreafico, que evidencia una reducción significativa de la velocidad sacádica. Evidencian que se ven más deteriorados los sacádicos verticales que los horizontales, cuando el paciente tenía sacadas verticales, esas fueron de baja latencia, baja amplitud y de baja velocidad. Además manifestaban imposibilidad de realizar movimientos rítmicos ⁽¹⁰⁸⁾.

La prueba también empezó en esta época a utilizarse en las *enfermedades desmielinizantes*. Fruto de ello fue el artículo presentado por el equipo formado por Mastaglia, Black y Collins que una vez más intentan utilizar esta técnica para el diagnóstico de enfermedades Neurológicas, ya que en 1976 presentan un estudio con la velocidad de movimientos sacádicos en Esclerosis Múltiple (EM). Este artículo fue tan novedoso que fue publicado por la prestigiosa revista Lancet . En la época en la que se presenta este estudio todavía no estaba popularizado el uso de la Resonancia Magnética aunque se había presentado la primera resonancia magnética en 1973, todavía estaba lejos de ser una prueba diagnóstica en la EM. Por lo que para acotar un poco más el diagnóstico el equipo formado por Mastaglia, Black, Cala y Collins proponen el uso combinado de diferentes técnicas para definir el diagnóstico de EM. En 1977 presenta el uso de Potenciales Evocados Visuales (PEV), velocidad de sacada y el TC cráneo para el diagnóstico de EM. Además en 1979 presentan un estudio cuantitativo de la sacada fija y de persecución en 108 pacientes con EM ^(109, 110, 111).

En 1978 Ochs, Hoyt, Stark y Patchman presenta el tiempo de inicio de la sacada en EM, que merece ser publicado en Ann de Neurología ⁽¹¹²⁾. También en ese mismo año Safran, Babel y Gauthier presenta el estudio en Oftalmoplejía Internuclear (OI) . La OI se caracteriza por la paresia de la adducción ocular en la mirada horizontal pero no en la convergencia, puede ser unilateral o bilateral y se debe a la lesión del fascículo longitudinal medial, que es una lesión característica de la EM pero no patognomónica ⁽¹¹³⁾.

En 1980 se presenta un estudio que hoy en día podría servir para verificar algunos brotes de EM. Doslak, Kline, Dell'osso y Daroff, presentan la recuperación de las cualidades de la sacada tras una OI, este apartado de la recuperación de la sacada podría ser de utilidad en enfermedades que actúan como brotes inflamatorios, y que son susceptibles de ser tratadas. Permitiría conocer una mejor respuesta a la medicación, y a estadificar con más precisión la dosis necesaria para el control de los brotes ⁽¹¹⁴⁾.

En esta década aparecen valoraciones de las sacadas en diferentes enfermedades neurológicas, cabe destacar la evaluación en patologías como: atrofia cerebellar, abetalipoproteinemia, degeneración olivopontocerebelosa, melanocitosis oculo-dermal, ataxia de Friedreich,...

Muy importante en esta época es el desarrollo del software necesario para poder mejorar el análisis de los movimientos sacádicos. El primer grupo que presenta un algoritmo para el análisis de movimientos sacádicos usando el ordenador, es el formado por Baloh, Kumley y Honrubia en el año 1976 ⁽¹¹⁵⁾. Al año siguiente junto a Sills presenta un registro ocular de nistagmo optocinético para definir lesiones nerviosas ⁽¹¹⁶⁾.

En 1978 Black, Mastaglia y Collins en base a experiencias previas según las publicaciones encontradas durante esta década en las diferentes patologías neurológicas, presentan un software denominado RSX11M que permite realizar EOG que permite obtener resultados de latencia, velocidad y refijación ⁽¹¹⁷⁾. En el mismo año Dick presenta un software similar para el análisis de movimientos sacádicos ⁽¹¹⁸⁾.

En 1980 Ni presenta el LAB-II minicomputer para análisis lineal de sacadas ⁽¹¹⁹⁾.

En análisis gráfico de la década, demuestra el incremento paulatino desde las 6 publicaciones al inicio de la década hasta los 63 del año 1979 (Gráfico 2), por lo que se aprecia el interés creciente dentro de la comunidad científica con los movimientos sacádicos.

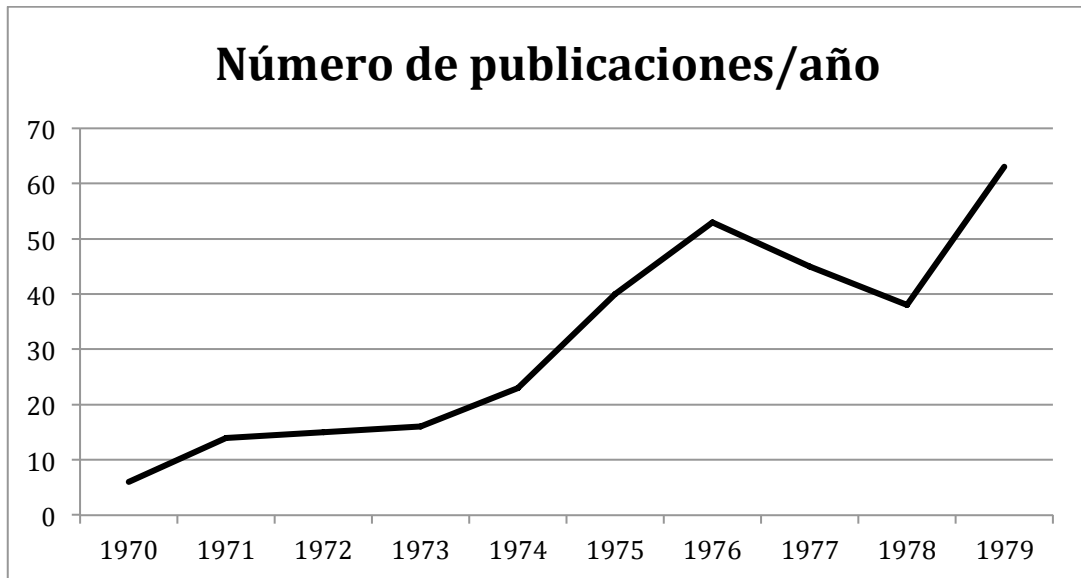


Gráfico 2. Evolución del número de publicaciones sobre movimientos sacádicos desde 1970 a 1979, según resultados indexado en Pubmed.

iv. Década de los años 80.

Solo en esta década la producción científica se dispara hasta las 782 publicaciones (gráfico 3), por lo que llegado a este punto, replanteamos el modo de análisis de las publicaciones, se presentará un resumen de las publicaciones más impactantes en las diferentes ramas de la Neurología que hemos venido estudiando, haciendo hincapié solo en las novedades sin profundizar de cada materia. A partir de este momento el análisis ya no puede ser general ya que cuantitativamente quedaría muy desordenado. Por lo que se realizará la búsqueda acotada por las diferentes patologías Neurológicas y veremos la progresión del estudio de los movimientos sacádicos en la diferentes ramas.

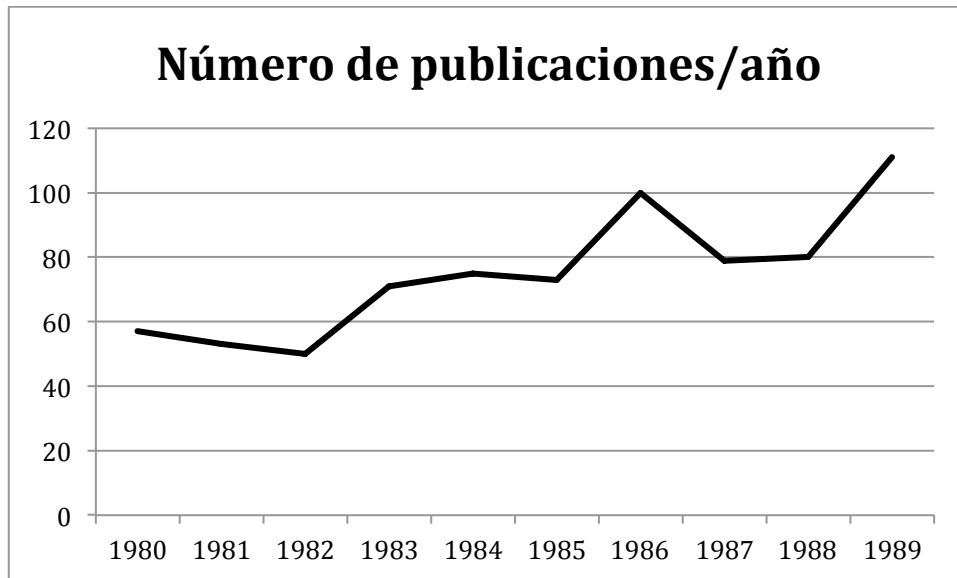


Gráfico 3. Evolución del número de publicaciones entre los años 80.

Antes de comenzar un análisis pormenorizado de los movimientos sacádicos en las enfermedades neurológicas seleccionadas, he buscado si el número de publicaciones/año sobre movimientos sacádicos tiene un tope de publicaciones anuales, o si por el contrario sigue habiendo un gran interés por ella y siguen creciendo el número de publicaciones. En lo que respecta desde el año 1970 a Mayo de 2018, un período que abarca casi 50 años, la pendiente que dibuja el gráfico 4 es de 45° grados, por lo que el interés sobre el tema sigue abierto y en crecimiento año tras año.



Gráfico 4. El número de publicaciones sobre movimientos sacádicos entre los años 1970 a mayo de 2018 indexadas en Pubmed.

v. La evolución del conocimiento de los movimientos sacádicos en las diferentes enfermedades neurológicas.

1) Los movimientos sacádicos en la Esquizofrenia.

Como ya hemos comentado anteriormente en este trabajo de investigación, la primera enfermedad en la que se pone a prueba a los movimientos sacádicos para diferenciar sujetos sanos, de otros patológicos, es la esquizofrenia. Desde el año 1967 en el que Silverman y Garder realizaron las primeras comparaciones ente las sacadas de los sujetos sanos y la de los pacientes afectados por esquizofrenia (ya referenciado en la década de los 70 en el número 33 de las referencias bibliográficas), han sido presentadas 129 publicaciones.

Antes de entrar en análisis de las publicaciones y las conclusiones obtenidas de todos los equipos de investigación, queremos saber si el interés sobre los movimientos sacádicos de los enfermos de esquizofrenia, sigue un patrón de crecimiento igual que el del patrón de movimientos sacádicos que engloba todos los estudios globales. O cual es el interés actual. Para ello hemos comparado los gráficos de crecimiento en publicaciones de ambos.



Gráfico 5. Número de publicaciones de movimientos sacádicos que hacen referencia a esquizofrenia.

El análisis de los datos demuestra cómo podemos ver en el gráfico 5, que es casi nulo el interés sobre los movimientos sacádicos en la esquizofrenia. Como se puede ver en el análisis la gráfica que corresponde a la esquizofrenia, esta enfermedad en caída, demostrándose un mayor interés por el tema en la década de los años 90 y con esporádicas publicaciones contemporáneas.

El artículo publicado en 1982 por el equipo formado por Cegalis, Sweeney y Dellis, con el estudio de la sacada en 20 pacientes esquizofrénicos, 20 pacientes no psicóticos y 20 sujetos normales, demuestra que la sacada de los enfermos de esquizofrenia es más lenta que la del resto. Además demuestra que la de los pacientes no psicóticos se encuentra entre el valor extremo de los esquizofrénicos y la de los sujetos normales. El valor obtenido de la velocidad de la sacada para los sujetos normales es de (142.65-148.73) con picos de velocidad de hasta 255.38 para los sujetos normales, de (123.53-137.68) con picos de velocidad de hasta 246.32 en los sujetos enfermos pero sin enfermedad psiquiátrica y de (119.54-130.14) con picos de velocidad de hasta 227.59 de los sujetos esquizofrénicos⁽¹²⁰⁾.

Los valores presentados son menores que los obtenidos en el estudio actual, pero con diferentes técnicas, por lo que no son comparables a las mediciones que se realizan en la actualidad, no obstante, los porcentajes de variación de los sujetos normales con respecto a los sujetos con alguna patología son muy cercanos.

Un año más tarde y usando una técnica de grabación más sofisticada, con infrarrojos, el equipo formado por Levin, Jones, Stark, Merrin y Holzman no encuentra diferencias en la sacadas de sujetos sanos con respecto a las sacadas de sujetos con esquizofrenia. Ambos están dentro de un rango de 200-250 msg⁽¹²¹⁾.

En 1983 el grupo formado por Schmid-Burgk, Becker, Jürgens y Kornhuber examinó a 110 pacientes psiquiátricos y 26 pacientes controles. Evaluando tres parámetros, la frecuencia de sacadas dismétricas, la no fijación y el tiempo de reacción sacádico. Solamente los pacientes que estaban afectados de esquizofrenia y de trastorno esquizoafectivo presento alteraciones en las sacadas dismétricas. Las otras dos cualidades analizadas estaban elevadas ligeramente en todos los grupos de estudios con respecto a los sujetos controles, pero sin claras diferencias con los enfermos de esquizofrenia⁽¹²²⁾.

Mather realiza un estudio sobre hijos de pacientes ya diagnosticados de esquizofrenia, encuentra una correlación de $r = 0.63$ en las alteraciones en los movimientos sacádicos de persecución, una alteración que aparece bastante constante en los diferentes estudios presentados hasta la fecha, y sugiere que esto pueda indicar la susceptibilidad de dichos hijos de pacientes con esquizofrenia, para tener predisposición a sufrir dicha enfermedad⁽¹²³⁾.

Un artículo publicado en la revista de Biol. Psychiatry realizado sobre 10 sujetos normales y 12 sujetos con esquizofrenia, evidencia que la sacada es igual en ambos grupos, pero evidencia alteraciones en la antisacada, la antisacada antes se ha venido llamando como disimetría en la sacada. Además los estudios de imagen sobre TC cráneo encuentran claras diferencias en la región frontal cerebral (área cerebral implicada en los movimientos oculares), no obstante, el grupo de estudio analizado es con una población muy baja. El grupo es el formado por Fukushima J, Fukushima K, Chiba, Tanaka, Yamashita y Kato del departamento de fisiología de la Universidad de Sapporo en Japón ⁽¹²⁴⁾.

Hasta el año 1989 los estudios se habían realizado sin tener en cuenta el efecto que tienen los fármacos neurolépticos al actuar sobre la dopamina cerebral, y su posible efecto sobre la sacada. Un estudio muy relevante a nuestro parecer sobre la materia, es el publicado por el grupo formado por Litman, Hommer, Clem, Rapaport, Pato y Pickar ⁽¹²⁵⁾. El estudio presenta una estructura, análisis y resolución muy robusta, se utiliza para el estudio de los movimientos sacádicos de persecución la oculografía infrarroja de alta resolución y se abren diferentes ramas de estudio, que a mi parecer son difíciles de conseguir. Diferenciando 3 grupos, uno de ellos con 11 pacientes que presentan esquizofrenia y tratados con neurolépticos, otro de ellos con 10 pacientes que presentan esquizofrenia sin tratamientos y por último 11 sujetos normales. La conclusión del estudio evidencia que la anomalía más característica fue el aumento de las intrusiones sacádicas con una $p < 0.001$, sin claras diferencias entre el grupo que estaba tomando neurolépticos y el que no tomaba dichos fármacos. Además también realizaron la medición de las intrusiones sacádicas antes y después de la ingestión de cafeína (10 mg/kg) en 10 sujetos normales y se evidenció reducción de las interrupciones sacádicas comparado con placebo.

En el mismo año el grupo formado por Mackert y Flechtner de la Universidad de Berlín, presentan un de los pocos estudios que versan sobre las cualidades de la sacada de fijación. Presentan un estudio sobre 47 pacientes esquizofrénicos, pareados por edad con voluntarios sanos, a los que presentaron estímulos de luz con ubicación aleatoria de 0 a 20 grados y con duración de 800, 1000 y 1200 ms. Los movimientos oculares fueron registrados por EOG y revelaron que los tiempos de reacción de la sacada son mayores en los pacientes afectados por esquizofrenia y que además son más evidentes estos cambios conforme evoluciona la enfermedad ⁽¹²⁶⁾.

En el año 1996 el grupo formado por Crawford, Puri, Nijran, Jones, Kennard y Lewis analizan mediante ^{99m}Tc-HMPAO SPECT (Tomografía computarizada de emisión monofotónica) los pacientes con esquizofrenia que han presentado alta tasa de error en la antisacada, comparando con pacientes con bajo error en la antisacada. Hay una disminución en la perfusión bilateral en unas áreas cerebral concretas, denominada como cíngulo anterior, ínsula y núcleo estriado izquierdo ⁽¹²⁷⁾.

Como podemos ver en la tabla 5, extraída del artículo de la revista *Neuropsychopharmacology* de 1997, publicada por el equipo de Sweeney, Bauer, Keshayan, Hass, Schooler y Kroboth del departamento de Psiquiatría de la universidad de Pittsburgh en USA. Se defiende que el tratamiento con Risperidona tiene un mayor efecto sobre la sacada que el fármaco de referencia, pero en las características demográficas de los pacientes seleccionados en cada grupo hay claras diferencias, que no dan validez al trabajo realizado por este equipo, con grandes diferencias en edad, género y dosis de tratamiento entre las ramas de estudio. Por lo que mantenemos al momento del análisis que el tratamiento farmacológico no influye en las sacadas, ya que esta teoría mantiene los resultados obtenidos en los estudios previos ⁽¹²⁸⁾.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Schizophrenic Patients Treated with Risperidone or Haloperidol with Healthy Comparison Subjects

	Haloperidol-Treated Patients	Risperidone-Treated Patients	Healthy Comparison Subjects
Age	24.5 ± 9.3	28.2 ± 9.9	25.5 ± 8.0
Gender (M/F)	6/4	9/1	7/3
Laterality ^a	9.3 ± 3.1	8.2 ± 6.5	9.7 ± 2.7
IQ	99.7 ± 15.3	94.8 ± 10.2	106.9 ± 14.9
SAPS			
Pretreatment	8.6 ± 3.9	8.6 ± 4.3	
Posttreatment	4.3 ± 2.7**	1.1 ± 1.7***	
SANS			
Pretreatment	10.9 ± 1.7	11.7 ± 3.6	
Posttreatment	8.8 ± 2.1*	10.0 ± 1.7	
BPRS			
Pretreatment	49.1 ± 9.1	49.4 ± 12.7	
Posttreatment	36.8 ± 9.0**	30.2 ± 5.5***	
Treatment duration (days)	31.4 ± 7.1	30.5 ± 5.9	
Antipsychotic dose	2.9 ± 1.3	4.2 ± 2.3	
Benztropine ^b	1.7 ± 1.2 (n = 8)	1.0 (n = 1)	

^aScore on the Modified Edinburgh Handedness Inventory (Raczkowski and Kalat 1974).
^bAverage daily dose for patients receiving the medication.
 *p < .05; **p < .01; ***p < .001 from paired t-tests comparing pre- and posttreatment scores. Data presented are mean ± standard deviation.

Table 3. Mean Latency (ms ± SD) to Initiate Saccades to Target-Steps of +/− 10, 20, and 30 Degrees from Central Fixation in Antipsychotic-Naive Schizophrenic Patients before and after 1 Month of Treatment with Haloperidol or Risperidone and in Healthy Comparison Subjects

	Baseline	Second Testing	Change from Baseline
10-Degree target steps			
Haloperidol	179 ± 29	183 ± 26	3 ± 16
Risperidone	205 ± 37	221 ± 55	16 ± 31
Control	215 ± 27	219 ± 41	4 ± 24
20-Degree target steps			
Haloperidol	196 ± 35	199 ± 21	3 ± 27
Risperidone	221 ± 40	251 ± 39	30 ± 26**
Control	224 ± 29	227 ± 35	3 ± 21
30-Degree target steps			
Haloperidol	221 ± 47	214 ± 32	-7 ± 45
Risperidone	258 ± 44	289 ± 58	31 ± 26**
Control	246 ± 24	244 ± 32	-2 ± 16

Data presented are mean ± standard deviation. **p < .01 from paired t-tests comparing pre- and post-treatment scores.

Tabla 5. Datos de selección de pacientes del estudio Adverse effects of risperidone on eye movement activity: a comparison of risperidone and haloperidol in antipsychotic-naive schizophrenic patients.

Para reforzar el conocimiento actual sobre la sacada en la esquizofrenia y dado que es una herramienta adicional, que presenta una baja sensibilidad y especificidad. El grupo formado por Arolt, Teichert, Steege, Lencer y Heide del departamento de psiquiatría de la Universidad de Luebeck en Alemania, evaluaron el potencial diagnóstico de combinaciones de paradigmas de movimientos oculares. Realizaron 4 experimentos de persecución ocular (velocidad constante a 15°, combinación del primero con distractores visuales, combinación del primero con distractores auditivos y velocidad constante a 30°), y dos experimentos de sacadas de fijación (sacadas normales y sacadas voluntarias). Se realizó el estudio sobre 14 pacientes con esquizofrenia residual y 17 controles sanos. Con la combinación de dos movimientos de sacada lineal + la sacada voluntaria consiguen un índice kappa de 0.67 a 0.80 ⁽¹²⁹⁾.

Otro estudio publicado por la universidad de Berlín sobre la influencia de la medicación en las diferentes cualidades de la sacada, concluye que no hay influencia de la medicación ni del estado clínico para la medición de la sacada. Este equipo formado por Flechtner, Steinacher, Sauer y Mackert ⁽¹³⁰⁾ publicaron este artículo en la Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience en el año 2002.

El papel de los receptores de nicotina en los pacientes con esquizofrenia comenzó a estudiarse a raíz del estudio postmortem de pacientes con mutaciones sobre el cromosoma 15q14 localización del receptor alfa-7 nicotínico. Se ha estudiado por varios autores la influencia sobre la sacada de dosis de nicotina inhalada, con cambios sobre el pico de velocidad de la sacada, que sugiere anormalidades en el sistema nicotínico en los pacientes con esquizofrenia ^(131, 132, 133).

En el año 2004 el grupo formado por Barrett, Bell, Watson y King del departamento de farmacología de la Universidad de Belfast del Reino Unido, presentan un estudio muy completo que evalúa tanto la afectación cognitiva, como diferentes cualidades de la sacada en un gran número de pacientes. Un estudio bien estructurado, con mucho rigor científico, con análisis de datos muy coherentes, y que ponen en evidencia que los fármacos antipsicóticos al actuar sobre el sistema de dopamina influyen sobre los movimientos sacádicos oculares, pero no consiguen encontrar evidencia de deterioro cognitivo más allá del placebo ⁽¹³⁴⁾.

En este mismo año nos encontramos con la publicación de un grupo japonés liderado por Matsuda que tras evaluar con RM (resonancia magnética) funcional extraen la siguiente conclusión en su estudio ⁽¹³⁵⁾. Los circuitos fronto-parietal y fronto-estriato-tálamo-corticales están implicados en tareas antisacádicas. Se cree que el circuito frontoparietal está relacionado con la planificación de movimientos oculares sacádicos, que implican control atencional, mientras que los circuitos fronto-estriato-tálamo-corticales se conectan a la región cortical, como una red de retroalimentación. Se especula que las anomalías en la atención espacial, y el control de los movimientos oculares observados en la esquizofrenia provienen de disfunciones en los circuitos frontoparietal y fronto-estriato-tálamo-cortical.

Siguiendo con el análisis estructural y el daño orgánico relacionado con la esquizofrenia, se cree que no solo hay afectación de las estructuras corticales, sino que, además podemos encontrar daño en los colículos del tronco, ya que estos son de los primeros pasos en el procesado de los movimientos sacádicos. El estudio presentado por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Seúl en Korea del Sur, pone de relieve mediante RM de alta resolución que el colículo inferior derecho es significativamente menor en pacientes con esquizofrenia que en sujetos normales ⁽¹³⁶⁾.

Desde el 2004 al 2017 los estudios presentados no aportaban ninguna novedad significativa que sea necesaria nombrar en nuestra investigación, lo que apoya el poco interés actual para el uso de sacádicos en esquizofrenia.

Tras la lectura detalladas de todas las publicaciones presentadas en relación a los movimientos sacádicos en los pacientes afectos de Esquizofrenia. Entendemos que el conocimiento actualizado sobre este tema, permite indicar que dichos pacientes presentan un aumento de la latencia con alteración en las sacadas de persecución y antisacadas. De la misma manera los familiares cercanos también presentan alteración en las sacadas de persecución.

Si realizamos estudio de imagen encontraremos TAC (tomografía axial computerizada) de cráneo con alteración en región frontal, un 99mTC-HMPAO SPECT con disminución de perfusión bilateral en cíngulo anterior, ínsula y estriado izquierdo y con RM funcional que evidenciaría alteración en los circuitos frontoparietal y fronto-estriato-tálamo-cortical y además se observaría atrofia del colículo inferior izquierdo.

A nivel farmacológico hay cierta relación entre los receptores nicotínicos y la esquizofrenia, así como su influencia sobre la velocidad de la sacada. Y saber que la toma de fármacos antipsicóticos influye sobre los MS al actuar sobre el sistema de dopamina.

2. Los movimientos sacádicos en la enfermedad de Parkinson idiopática y en las presentaciones atípicas de enfermedad de Parkinson (parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, ...).

Al igual que con el resto de enfermedades neurológicas, para poder profundizar en la enfermedad de Parkinson, hemos establecido una búsqueda con la palabras claves “saccadic movements parkinson”. El resultado son 108 publicaciones que abarcan un período comprendido desde 1969 a 2017, como podemos ver en el gráfico 6.



Gráfico 6. Evolución de las publicaciones de los movimientos sacádicos la enfermedades rígidas-acinéticas.

Aunque es difícil de apreciar en comparación con los datos totales, consideramos que el interés de los movimientos sacádicos en la enfermedad de Parkinson, está en ascenso. Y aunque son pocos grupos de estudio sobre el tema, cada vez son publicaciones con mayor peso científico.

Cuando hablamos de enfermedad de Parkinson englobamos un conjunto de enfermedades que tiene como expresión un síndrome rígido-acinético, que por la alteración en la vía nigro-estriatal altera los niveles de dopamina. Por lo que se ven alterados los movimientos y entre ellos los movimientos sacádicos.

Esta ha sido muy conocido por lo que en el año 1969 el equipo formado por Hightein, Cohen y Mones, evidencian los cambios en los movimientos sacádicos, antes y después de administrar L-dopa. La L-dopa eleva los niveles de dopamina y mejora la movilidad muscular general, y con ello, la movilidad ocular ⁽¹³⁷⁾. En los años siguientes Jones y De jong ya presentan estudios cuantitativos de dichos movimientos sacádicos ^(138, 139).

Ya en 1975 un grupo italiano formado por Trevisan, Testa y Angelini ⁽¹⁴⁰⁾, presentan un artículo científico de 2 casos clínicos con PSP, la PSP es una enfermedad rígida-cinética clasificada como enfermedad de Parkinson atípica, con gran expresión de rigidez central, importante atrofia mesencefálica y que se expresa con dificultad en los movimientos sacádicos verticales. Lo que llama la atención de dicho estudio es que durante la fase REM del sueño, estos investigadores encuentran movimientos verticales, que en la fase de vigilia no están presentes. Estos movimientos dentro del sueño paradójico podrían ayudar en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson idiopática con la enfermedad de Parkinson atípica.

Durante los años posteriores se publicaron múltiples artículos científicos que evidenciaban la alteración de los movimientos sacádicos en la enfermedad de Parkinson y de la respuesta de los movimientos sacádicos al tratamiento.

El departamento de Neurología del Hospital de Londres, en una publicación de 1989, aclara una serie de conceptos sobre las anomalías de los movimientos sacádicos dentro de los pacientes que presentan distintas enfermedades que afectan a los ganglios basales. Indica que en la enfermedad de Parkinson idiopática y la enfermedad de Huntington se pueden hacer buenas predicciones con los movimientos sacádicos, pero que en cambio en la PSP y en la enfermedad de Wilson no es tan fácil ⁽¹⁴¹⁾.

Un grupo de estudio de la universidad de Sapporo en Japón, ya comentado previamente en el apartado de Esquizofrenia, encuentra diferencias en las diferentes formas de alteración en los movimientos sacádicos, que permite diferenciar las alteraciones que corresponden a enfermedad de Parkinson, y las que corresponden a los enfermos de Esquizofrenia. Ya que los pacientes con esquizofrenia tiene fallos en la antisacada, lo que sugiere la afectación frontal. Esta afectación frontal no tiene por qué estar presente en la enfermedad de Parkinson. Aunque en la enfermedad de Parkinson avanzada sí que se pueden encontrar errores en la antisacada, como evidencia el estudio de Kitagawa, Fukushima y Tashiro, lo que sugiere que la enfermedad de Parkinson avanzada también asocia daño cerebral frontal ⁽¹⁴²⁾.

En el año 1996 un grupo de estudio de Ohio (USA) del departamento de Neurología de la Universidad de Cleveland, formado por Rottach, Riley, DiScenna, Zivotofsky y Leigh estudió los movimientos sacádicos en las diferentes presentaciones de los síndromes rígidos-acinéticos. Los resultados obtenidos siguieron a este grupo que la hipometría vertical es más marcada en la PSP y en la acinesia Pura (AP), siendo más disminuida la velocidad de la sacada en la Degeneración Cortico basal (DCB) ⁽¹⁴³⁾.

La enfermedad de Parkinson no solo tiene un tratamiento farmacológico, desde hace más de 30 años se realizan intervenciones en diferentes núcleos de los ganglios basales que permiten mejorar la enfermedad. Un grupo de estudio de la Múnich en el año 1998, realizó mediciones de los movimientos sacádicos en pacientes intervenidos con estimulación eléctrica sobre el globo pálido interno en su porción posteroventral y evidenció las diferencias de las velocidades de las sacada y la antisacada cuando está en On y en Off. Hay claras diferencias en ambas, mejorando la velocidad y con reducción de la latencia tanto en sacada como en antisacada ⁽¹⁴⁴⁾. Otro grupo en el año 2000 corrobora dichos resultados también si la estimulación se realiza sobre el núcleo subtalámico ⁽¹⁴⁵⁾.

Debemos hacer un alto en el camino y detenernos en una publicación del año 2005, que va en la misma dirección que nosotros queremos ir. El instituto de envejecimiento y salud de Newcastle, formado por Mosimann, Müri, Burn, Felblinger, O'Brien y McKeith⁽¹⁴⁶⁾. Presentaron una publicación en la prestigiosa revista de Brain. En esta publicación realizan un estudio de diferentes cualidades de la sacada específicas, para ello realizaron las siguientes tareas: sacadas reflexivas y sacadas complejas (predicción, decisión y antisacada).

El estudio formado por 24 pacientes controles, 24 pacientes con enfermedad de Parkinson, 20 pacientes con Complejo Demencia-Parkinson (CDP), 20 pacientes con DCB y 20 pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA). Estos pacientes fueron pareados con edad y nivel de educación principalmente. Aunque se obtuvieron los datos de test minimal, de la afectación motoras mediante la escala UPDRS y otra serie de variables como podemos ver en la Tabla 6.

Table 1 Demographical and clinical characteristics of the groups

	Controls	Parkinson's disease	PDD	DLB	Alzheimer's disease	Between-group comparison
<i>n</i>	24	24	20	20	22	NS
Age (years)	75.3 ± 5.8	76.9 ± 5.4	75.3 ± 6.6	77.6 ± 6.9	78.1 ± 6.8	NS ¹
Education (years)	13.0 ± 3.0	13.0 ± 0.0	13.0 ± 0.0	13.0 ± 0.0	13.0 ± 0.0	NS*
Estimated dementia duration (years)	NA	NA	3.9 ± 2.1	3.2 ± 2.1	5.4 ± 1.7	<i>P</i> = 0.002 ¹
MMSE (max. 30)	28.1 ± 1.3	27.3 ± 1.9	20.5 ± 4.0	18.0 ± 4.9	17.9 ± 4.7	<i>P</i> < 0.0001 ^{1,2}
CAMCOG (max. 105)	96.5 ± 5.1	90.1 ± 7.4	69.0 ± 14.0	61.9 ± 15.9	62.8 ± 14.6	<i>P</i> < 0.0001 ^{1,2}
Estimated duration of EPMS (years)	NA	5.0 ± 5.0	6.5 ± 5.5	2.5 ± 3.3	NA	<i>P</i> = 0.04* ¹
UPDRS motor score (max. 108)	1.6 ± 1.9	30.0 ± 11.1	35.7 ± 12.2	29.2 ± 17.3	6.9 ± 6.5	<i>P</i> < 0.0001 ^{1,3}
NPI (max. 144)	0.0 ± 0.0	4.0 ± 4.0	16.0 ± 20.3	14.5 ± 21.5	5.0 ± 14.0	<i>P</i> < 0.0001* ²
Fluctuation (max. 21)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 3.0	6.0 ± 8.8	3.5 ± 4.0	0.0 ± 4.0	<i>P</i> < 0.0001* ³
Bristol-ADL (max. 60)	0.0 ± 0.0	3.3 ± 5.7	17.4 ± 10.1	21.7 ± 11.2	13.6 ± 10.1	<i>P</i> < 0.0001 ^{1,4}

Two-group comparisons included the comparisons of controls versus Parkinson's disease, Parkinson's disease versus PDD, DLB versus PDD, DLB versus Alzheimer's disease and Alzheimer's disease versus controls. Significant differences are reported: *median and interquartile range and Kruskal-Wallis and Mann-Whitney *U* tests; ¹PDD versus DLB, *P* = 0.014; ²Parkinson's disease versus controls, *P* < 0.0001; Parkinson's disease versus PDD, *P* < 0.0001; Alzheimer's disease versus controls, *P* < 0.0001; ³Parkinson's disease versus PDD, *P* < 0.0001. ¹Mean and SD ANOVA with *post hoc* Games-Howell test: ^{1,1}DLB versus Alzheimer's disease, *P* = 0.002; ^{1,2}Parkinson's disease versus PDD, *P* < 0.0001; Alzheimer's disease versus controls, *P* < 0.0001; ^{1,3}Parkinson's disease versus controls, *P* < 0.0001; DLB versus Alzheimer's disease, *P* < 0.0001; ^{1,4}Parkinson's disease versus PDD, *P* < 0.0001; DLB versus Alzheimer's disease, *P* = 0.034; Alzheimer's disease versus controls, *P* < 0.0001. CAMCOG = Cambridge Cognitive Examination Scale; EPMS = extrapyramidal motor symptoms; MMSE = Mini-Mental State Examination; UPDRS-III = Unified Parkinson disease rating scale, motor score; NPI = Neuropsychiatric Inventory; Fluctuation = One Day Fluctuation Assessment Scale; Bristol-ADL = Bristol Activities of Daily Living scale.

Tabla 6. Datos demográficos del estudio Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies.

Los resultados obtenidos sobre la latencia de la sacada, la superposición en la latencia y la ganancia. Se produce sobre estos fenómenos al principio y al final de la posición como podemos ver en la figura 18.

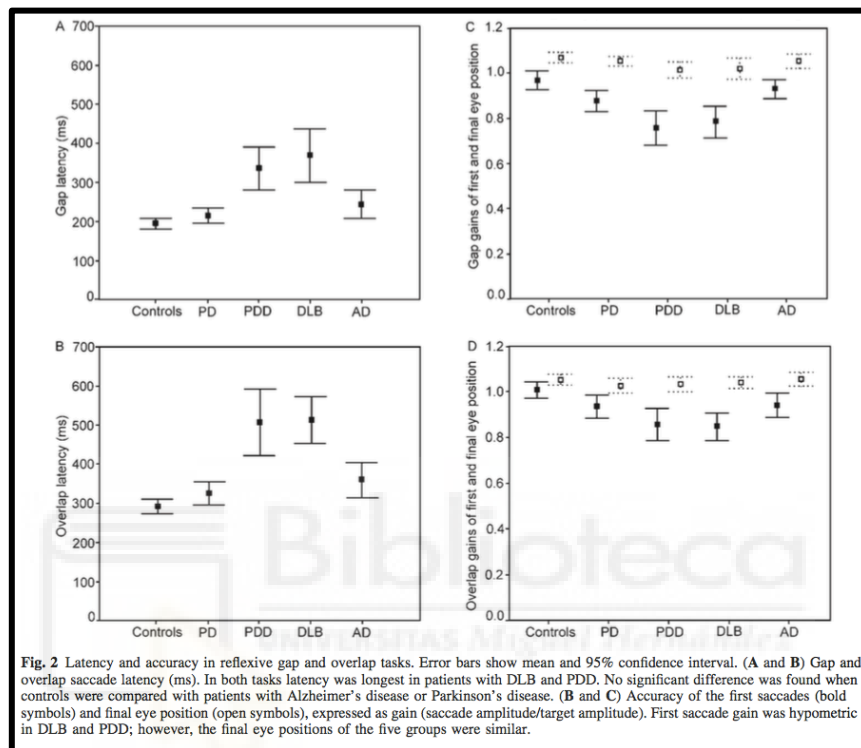


Figura 18. Datos de latencia en el estudio Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies.

La actividad clínica el neurólogo tiene clara dificultad para diferenciar lo que es una enfermedad de Parkinson idiopática, de lo que es una enfermedad de Parkinson atípica o también llamada Parkinson-Plus. Para poder aclarar un poco estas situaciones el paciente debe ser sometido además de la prueba terapéutica, a pruebas invasivas de medicina nuclear o a resonancias magnéticas funcionales cardíacas, que además de requerir centro de referencia para su realización, son caras y la mayoría de ellas invasivas.

Este artículo presenta una serie de comparaciones con valores predictivos positivos y valores predictivos negativos, que permitirían obtener dicha información de una manera barata y sencilla de realizar.

En la tabla 7 se presenta los valores obtenidos en este estudio. Usando la latencia y la superposición, con una discriminación de 1.5 desviaciones estándar (supondría un 75% de la población) o 2 desviaciones estándar (95 % de la población). Si cogemos las 2 desviaciones estándar. Se consiguen Valores Predictivos Positivos (VPP) que van desde el 85 al 100% y Valores Predictivos Negativos (VPN) que rondan entre el 65 y el 77%.

Si lo comparamos con el gold estándar que es la prueba de medicina nuclear que tiene un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 88% queda claramente en segunda posición. Y aunque la prueba no tiene el mismo valor, dado que no es invasiva y que presenta valores muy altos de VPP y de VPN debería tenerse en cuenta en los Hospitales de segunda y tercera categoría, donde no se disponga de pruebas de más alto VPP y VPN.

Table 2 Group discrimination using ± 1.5 (A) and ± 2 (B) standard deviations of saccade latencies and gains for group discrimination

Discrimination of	Sensitivity		Specificity		PPV		NPV		LR	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Gap task										
PDD and Parkinson's disease	0.65	0.65	0.88	1.0	0.81	1.0	0.75	0.77	5.4	*
DLB and Alzheimer's disease	0.60	0.40	0.86	1.0	0.80	1.0	0.70	0.65	4.3	*
Overlap task										
PDD and Parkinson's disease	0.60	0.55	0.88	0.92	0.80	0.85	0.72	0.71	4.8	6.6
DLB and Alzheimer's disease	0.65	0.40	0.77	1.0	0.72	1.0	0.71	0.65	2.8	*

*Could not be computed since specificity was 1.0 [LR = sensitivity/(1 - specificity)]. PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; LR = likelihood ratio.

Tabla 7. VPP y VPN en las diferentes combinaciones en el estudio Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies.

Una situación que se vive de continuo en las consultas de Neurología es el diagnóstico diferencial de temblor esencial y la enfermedad de Parkinson. Aunque para una persona con experiencia clínica no debería suponer mayor problema, ya que el temblor esencial presenta cualidades muy diferentes de una enfermedad de Parkinson. Como se puede ver en los diferentes estudios presentados y en la tabla 8 del artículo presentado por el departamento de Neurología del Medical Center de Brooklyn en New York ⁽¹⁴⁷⁾. Se aprecian claras diferencias en la latencia, los errores de las sacadas y en la dismetría de las sacadas. De esta forma en las formas precoces de ambas enfermedades donde se pueden confundir y errar en el tratamiento farmacológico esta prueba puede ser de gran ayuda.

	Essential tremor ^a	Parkinson's disease ^b
Latency	Normal	Increased
Gain	Normal	Normal
Peak velocity	Normal	Normal
Saccade errors	Normal	Increased
Dysmetria	Normal	Hypometria

^a Helmchen et al. (2003) and Trillenberg et al. (2006)
^b Amador et al. (2006), Armstrong et al. (2002), Briand et al. (1999), Crawford et al. (1989), Crevits et al. (2000), Chan et al. (2005), Le Heron et al. (2005) and Lueck et al. (1990, 1992a, b)

Tabla 8. Comparaciones de las cualidades de la sacada en el Temblor Esencial y en la Enfermedad de Parkinson de la publicación Cortical control of saccades in Parkinson disease and essential tremor.

En la actualidad ya en el 2013 se ha presentado un estudio realizado con tecnología actual que permite fusionar el estudio de Resonancia magnética funcional con la videoculografía ⁽¹⁴⁸⁾. De esta forma se evidencia que los pacientes con enfermedad de Parkinson, presentan una disminución de la región de conectividad funcional entre la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada posterior, así como un aumento de la conectividad entre la formación hipocámpal. También se observó una relación significativa entre la exactitud sacádica, y la conectividad funcional del lóbulo temporal medial y la corteza cingulada posterior. Esta conectividad se correlaciona con la hipometría de la enfermedad de Parkinson sobre todo en la dirección vertical.

En la investigación no solo es importante las correlaciones positivas y directas, también debemos hacer caso a las correlaciones y presentaciones negativas. El estudio presentado en 2015 por el departamento de Neurociencias Clínicas de la universidad de Oxford, y formado por Antoniades, Demeyere, Kennard, Humphreys y Hu ⁽¹⁴⁹⁾. Han estudiado si cuando la enfermedad de Parkinson desarrolla la demencia se produce un cambio en los movimientos sacádicos que permitan predecir dicho viraje. El resultado es que las alteraciones de los movimientos ya están presentes antes del desarrollo, y que no se puede predecir cambio en la función cognitiva del Parkinson mediante el estudio de los movimientos sacádicos.

Otra publicación del mismo año estudio como la estimulación profunda sobre globo pálido mejora los errores en la antisacada de los pacientes con enfermedad de Parkinson, ya evidenciado en estudio previos sobre sacada y antisacada. Tanto en la intervención sobre globo pálido, como en la intervención sobre sustancia negra ⁽¹⁵⁰⁾.

Tras el análisis detallado de la bibliografía obtenida sobre la alteración de los movimientos sacádicos en los sujetos que presentan algún tipo de síndrome rígido-acinético. El conocimiento actual del tema indica que hay una evidencia clara de que el tratamiento farmacológico con levodopa mejora los movimientos sacádicos, no obstante, faltaría por comprobar los fármacos actuales, cuáles son las diferencias entre levodopa, inhibidores de la degradación de la levodopa, agonistas dopaminérgicos y los demás tratamientos utilizados.

Una cosa que no ha sido estudiada es cómo influye la aparición de las discinesias y los movimientos sacádicos, así como las respuestas y las modificaciones de estas con el tratamiento.

Para el estudio de un subtipo de enfermedad de Parkinson plus, la llamada PSP, encontramos que la presencia de movimientos verticales en la fase REM del sueño en pacientes con limitación de los movimientos verticales en la vigilia podría ser un signo patognomónico de esta enfermedad.

Por otra parte si comparamos los movimientos sacádicos de la enfermedad de Parkinson con la Esquizofrenia, la Esquizofrenia presenta fallos en la antisacada que no están presentes en las fases leves-moderadas del Parkinson, esto sugiere una implicación del lóbulo frontal. Pero sí que está presente en las fases avanzadas de la enfermedad de Parkinson que es congruente con la evolución de la enfermedad de Parkinson.

Los resultados obtenidos sugieren que la hipometría vertical es más marcada en la PSP y en la AP, siendo más disminuida la velocidad de la sacada en la DCB.

Las intervenciones quirúrgicas en la enfermedad de Parkinson, ya sea sobre el globo pálido interno o sobre la sustancia negra. Mejoran los movimientos sacádicos y antisacádicos.

Sabemos que usando la latencia y la superposición, se puede conseguir VPP que van desde el 85 al 100% y VPN que rondan entre el 65 y el 77% que permitan diferenciar la enfermedad de Parkinson de otros síndromes rígidos-acinéticos.

No se puede relacionar la aparición de la demencia en la progresión de la enfermedad de Parkinson, con variaciones en los movimientos sacádicos.

3. Los movimientos sacádicos en la Miastenia Gravis y otras enfermedades de la placa neuromuscular.

Para estudiar la evolución en la miastenia gravis (MG) hemos establecido una búsqueda con las palabras claves “saccadic movements miastenia”. El resultado son 23 publicaciones que abarcan un período comprendido desde 1972 a 2017.



Gráfico 7. Evolución del número de publicaciones totales en la MG.

Aunque solo hablamos de 23 publicaciones sobre la MG y que el interés en los últimos años es casi nulo en lo referente a los movimientos sacádicos ya que solo hay 2 publicaciones en los últimos 15 años, como podemos ver en el gráfico 7, pensamos que es una patología que podría explotar mucho más el estudio de los MS.

Las enfermedades de la placa neuromuscular, son un conjunto de enfermedades inmunológicamente mediadas que afectan a la unión neuromuscular, en sus porciones presináptica o postsináptica. La que representa el mayor porcentaje es la MG que puede estar provocada por anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, antimusk y anti LRP4. Para diagnosticarla se ha utilizado el test de edrofonio y EMG de estimulación repetitiva.

La primera publicación que encontramos indexada en Pubmed es un artículo que indica los cambios que se producen en la sacada tras el test de edrofonio en pacientes diagnosticados de MG. Tras la administración se mejora la velocidad y la latencia de la sacada. Esto fue evidenciado por el equipo formado por Metz, Scott y O'Meara ⁽¹⁵¹⁾. Estos cambios no se producen en pacientes sanos a los que se les administra el edrofonio.

Las diferentes publicaciones hasta el año 1983, vienen a verificar las alteraciones en la velocidad y en la intensidad de la sacada en la MG. En 1983 el grupo de estudio liderado por Cruciger realiza el análisis sobre el Síndrome de Eaton-Lambert (SEL). Este síndrome es una enfermedad inmunológicamente mediada que afecta a la unión neuromuscular, pero a diferencia de la MG, la afectación la tiene en su porción presináptica ⁽¹⁵²⁾. Ese mismo año el grupo formado por Dell'osso realiza el test del edrofonio pero a pacientes con SEL. Los resultados son parecidos a los obtenidos con MG con hipometría y sacadas espaciadas, pero a diferencia de los pacientes con MG, los pacientes con SEL no presentaban las sacadas super rápidas presentadas en los pacientes con MG tras la infusión de edrofonio ⁽¹⁵³⁾.

En 1987 un grupo de estudio formado por Yee, Whitcup, Williams, Baloh y Honrubia compara las sacadas de los pacientes de MG, con pacientes que presentan diferentes tipos de parésias de los movimientos oculares, como la parálisis de VI par craneal o la oftalmoplejía crónica progresiva. Y evidencia claras diferencias que permitiría realizar el diagnóstico diferencial entre ellas ⁽¹⁵⁴⁾.

Antes de seguir analizando las publicaciones sobre la MG, debemos explicar brevemente el modo de tratamiento de dicha enfermedad. Para ellos se utiliza los fármacos que inhiben la degradación de la acetilcolina (inhibidores de la acetilcolinesterasa), entre ellos nos encontramos la neostigmina y la piridostigmina. Además debemos valorar la timectomía (cirugía del timo) y si esto no fuera suficiente realizar inmunosupresión.

Tras esta breve introducción, podemos explicar una publicación realizada en el año 1993 realizada por el Instituto de Ciencias Neurológicas de Nápoles, que les permite usar la técnica de evaluación de movimientos sacádicos para comparar el efecto y la duración de la neostigmina en dos presentaciones diferentes, una presentación de la neostigmina de administración intravenosa y la otra presentación con la neostigmina intranasal. El resultado del estudio evidencia que 2, 3 y 4 pulsaciones de neostigmina intranasal tiene un efecto similar a la administración intravenosa, con un duración casi 3 veces mayor si la vía elegida es la intranasal ⁽¹⁵⁵⁾.

Con el conocimiento obtenido sobre los movimientos sacádicos y las enfermedades de la placa muscular, entendemos que puede ser una prueba complementaria en el diagnóstico de MG para diferenciarla de otras parálisis oculares. Además puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre MG y SEL. Mediante el análisis de los MSs podemos conocer el efecto de los diferentes fármacos usados en la MG, por lo que sería interesante ampliar estos estudios al abanico de fármacos inmunosupresores que se usan en la actualidad para MG y SEL, para de este modo conocer la potencia de acción y la velocidad de acción de las diferentes posibilidades terapéuticas de las enfermedades que afectan a la placa neuromuscular.

4. Los movimientos sacádicos en las enfermedades cerebrovasculares.

Para el análisis realizamos una búsqueda en Pubmed con la siguiente acotación “stroke saccadic movements” y encontramos 88 publicaciones que abarcan un período comprendido entre 1973 y 2017. Antes de analizar las publicaciones indexadas, debemos comprender porque los movimientos sacádicos se pueden ver alterados en pacientes que han sufrido un ictus.



Gráfico 8. Evolución del número de publicaciones de los movimientos sacádicos en el Ictus.

En el análisis evolutivo de los gráfico 8 vemos que el patrón de estudio sobre el ictus está en ascenso en la última década. Por lo que consideramos en expansión el interés de publicaciones en lo referente a este tema.

Hablamos de ictus cuando el paciente presenta una lesión cerebrovascular, que puede ser bien de origen isquémico o bien de origen hemorrágico. Por tanto una de estas lesiones puede provocar la alteración del control de los movimientos sacádicos en una lesión hemisférica, o bien en una lesión del tronco. Por lo que diferentes lesiones vasculares conllevarán diferentes expresiones en los movimientos sacádicos.

Podemos encontrar diferentes alteraciones en los movimientos sacádicos según se afecten diferentes áreas cerebrales que están involucradas en la formación de los MSs, como ejemplo podemos encontrar lesiones en la corteza motora o premotora, que están irrigadas por la arteria cerebral media, podemos ver lesiones en los colículos superiores, que están irrigadas por la arteria coroidea posterior o arterias cuadrigéminas, también podemos tener lesiones en los vasos paramedianos que irrigan a los núcleos pontinos, entre otros.

La primera publicación indexada que hace referencia a ictus, es la presentada por Kommerell y Hoyt, que evidencian la lateropulsión de un paciente que presenta un Síndrome de Wallenberg (SW) ⁽¹⁵⁶⁾. Este síndrome también llamado síndrome bulbar lateral consiste en general en una oclusión de la arteria vertebral intracraneal, y con menos frecuencia por afectación de la arteria cerebelosa posteroinferior. Los pacientes que presentan este tipo de lesión expresan disminución de la sensibilidad termoalgésica ipsilateral por afectación del núcleo trigeminal, con hipoalgesia e hipestasia de tronco y extremidades contralaterales por alteración del tracto espinotalámico, también manifiestan ronquera, disartria y disfagia por afectación de pares bajos, hipo por afectación del centro medular respiratorio, náuseas con vómitos por afectación de núcleos vestibulares y además puede presentar diplopía por afectación de la parte baja del puente.

En 1981 se describe la limitación en los sacádicos verticales en una paciente de 33 años que presento un ictus por obstrucción en la arteria de percherón, con lesiones paramedianas y a nivel talámico ⁽¹⁵⁷⁾. El tálamo es la vía de entrada y salida de muchas vías nerviosas al cerebro, además recibe una vascularización muy complicada y con muchas variantes anatómicas entre los diferentes sujetos, por lo que una misma lesión puede provocar múltiples presentaciones. Aunque se presente un caso, de este tipo de lesión no podemos extraer conclusiones para el análisis de los movimientos sacádicos. Pero debemos hacer constar que en algunas variables arteriales, el sujeto puede presentar alteración de los movimientos sacádicos verticales, y conservación de los movimientos sacádicos horizontales.

Un estudio más detallado de este tema, es el estudio presentado por el mismo grupo de investigación 4 años más tarde, en 1985. En el estudio presentan un total de 22 ictus en región talámica, 17 de ellos con EOG realizada. La conclusión del estudio es que no pueden correlacionar el lugar de la lesión con la alteración de la sacada correspondiente. Pueden no obstante evidenciar que la desviación de la mirada es hacia el lado de la lesión ⁽¹⁵⁸⁾.

El análisis de EOG realizado en un paciente que presenta obstrucción de la arteria cerebelar superior, muestra que las sacadas sufren cambios en tres parámetros: las sacadas horizontales disminuyen su velocidad, y se descomponen con elementos oblicuos, por lo que el resultando de ella se encuentra en trayectorias oblicuas, además presenta hipermetria de las sacadas contralaterales e hipometría de sacadas ipsilaterales ⁽¹⁵⁹⁾.

Hasta 1989 no se consigue documentar lesiones supratentoriales que presenten alteraciones en los movimientos sacádicos. Marx del departamento de Neurología del Medical Center de la universidad de Berlín, describe como una lesión a nivel supratentorial puede alterar los movimientos sacádicos ⁽¹⁶⁰⁾.

El mismo año se propone un modelo matemático, para el análisis en tres subtipos de personas que presentan lesiones isquémicas en región parietal, que asocian alteración de los movimientos sacádicos. Presentado por el instituto de Rehabilitación y Salud Laboral del Hospital de Lowenstein en Israel ⁽¹⁶¹⁾, pero posteriormente no encontramos publicaciones que verifiquen este modelo con pacientes.

En la escuela de medicina de UCLA, se realiza el estudio de movimientos sacádicos en pacientes que presentan lesiones frontales, este estudio evidencia que los movimientos sacádicos ipsilaterales a la lesión presentan una velocidad menor que los contralaterales. Por lo que se concluye que los defectos direccionales se asocian con un daño en la región del campo del ojo frontal, y que por lo tanto la región orbitofrontal está implicada en los movimientos sacádicos ⁽¹⁶²⁾.

Una publicación del año 1998 del grupo formado por Jokura, Matsumoto, Komiyama, Hasegawa y Kuroiwa, del departamento de Neurología de la Universidad de Yaokohama, expone que la afectación del sacádico ipsilateral en un hemisíndrome sensitivo puro puede diferenciar si la lesión se encuentra en el tálamo o en el tegmento del puente del tronco. Ya que la afectación del puente altera el movimiento sacádico. No obstante, esto con la RM cerebral y las fases de difusión, no es de gran utilidad a día de hoy en el diagnóstico diferencial ⁽¹⁶³⁾.

La negligencia en el campo de la Neurología hace referencia a la falta de atención de un estímulo en el campo contralateral al lado de la lesión cerebral. Podemos hablar de negligencias visuales, táctiles o auditivas. En general este tipo de manifestaciones se dan cuando nos encontramos con una lesión en el lóbulo parietal derecho, aunque podemos encontrar este tipo de manifestaciones con lesiones en ganglios de la base, tálamo y lóbulo frontal. Dos equipos de investigación presentan sendos estudios aludiendo a la negligencia médica y a su estudio con movimientos sacádicos. El equipo formado por Plok, Harvey y Gilchrist, presentan en 2002 un caso clínico que presenta alteraciones en los movimientos sacádicos con negligencia visual. El estudio se llevó a cabo antes y después de la recuperación de la negligencia por parte del paciente, lo que evidencia que persisten alteraciones en la sacada una vez se ha recuperado negligencia.

Siguiere que puede ser una herramienta de evaluación de la recuperación de la negligencia ⁽¹⁶⁴⁾. Ese mismo año un grupo del departamento de Neurología de la Universidad de Lubeck en Alemania, formado por Sprenger, Kömpf y Heide presentan un estudio que compara a 10 sujetos sanos, con 10 sujetos que han presentado algún tipo de lesión cerebral que se haya manifestado con negligencia visual. Los resultados obtenidos sobre el estudio revelan que no solo presentan alteraciones en los movimientos sacádicos, sino que, tienen problemas para la planificación de acciones, presentan múltiples re fijaciones en la sacada y deficiencia de atención a los colores ⁽¹⁶⁵⁾. Por lo que un estudio detallado de la sacada podría darnos un análisis cuantitativo del grado de lesión cerebral, y el estudio en el tiempo podría permitir conocer el grado de recuperación de dichas lesiones.

Aunque los controles de la sacada se alojan a nivel de tronco y a nivel supratentorial, un estudio presentado en 2005 también evidencia dismetría en la sacada en pacientes que pacientes con lesiones aisladas en el cerebelo. Esto indica déficit en el plan de ejecución visual por alteración en las órdenes ejecutivas frontales ⁽¹⁶⁶⁾.

En publicaciones de años posteriores se evidencia que los sacádicos se pueden encontrar alterados en diferentes patologías ictus-like como son el MELAS o la Enfermedad de Gaucher, referenciados por primera vez en los años 2007 y 2008.

En 2013 en base a estudios con primates, y el conocimiento de la vía talámica-frontal implicada en los comandos de decisión de movimientos oculares, se analiza un total de 11 pacientes con ictus localizado a nivel talámico, y se enfrenta con 20 sujetos sanos, no obstante los resultados no son concluyentes pero apuntan en la vía correcta de implicación de dicha vía ⁽¹⁶⁷⁾.

En las siguientes publicaciones se hace referencia al uso de los movimientos sacádicos como monitorización de la evolución de diferentes patologías neurológicas, así como, estudio en neurorehabilitación ocular.

Tras realizar el análisis completo de las publicaciones sobre movimientos sacádicos en pacientes que han sufrido algún tipo de lesión vascular cerebral, podemos indicar que hay diferentes lesiones vasculares que contribuyen a la alteración de la sacada. De esta forma las lesiones en el tronco encéfalo alteran los movimientos sacádicos, al igual las lesiones talámicas pueden tener diferentes formas de presentación, en algunas de ellas pueden influir tanto en los sacádicos horizontal como en los verticales, pero lo que si es definitivo es que la desviación de la mirada es hacia el lado de la lesión.

En la comprensión de las áreas implicadas en la producción o realización de los movimientos sacádicos, la región orbitofrontal esta relaciona con los movimientos sacádicos.

Sugerimos que esta técnica podría usarse la para el diagnóstico diferencial en pacientes con síndromes hemisensitivos puros, para conocer si la lesión es talámica o troncular. Pero esto no es necesario gracias a las secuencias de difusión de RM cerebral. Además puede monitorizar la evolución de lesiones aisladas de pacientes que hayan sufrido un ictus y que se manifiesta con negligencia visual asociada. Además puede monitorizar enfermedades neuronales degenerativas ictus-like como el MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías) o la Enfermedad de Gaucher.

5. Los movimientos sacádicos en los tumores.

En referente al tema de los tumores se ha realizado la búsqueda en Pubmed mediante “saccadic movements tumor”. La primera publicación es del 1973, y en total aparecen 72 publicaciones que vamos a analizar a posteriori.



Gráfico 9. Evolución del número de publicaciones sobre movimientos sacádicos en referencia a tumores.

Además de no ser un tema de interés como podemos ver en el gráfico 9, alberga muy pocas publicaciones en total. Presenta un tiempo comprendido entre el 1976 – 1984 con mayor porcentaje dentro del total de publicaciones, pero el interés actual es casi nulo.

Vamos con el análisis detallado de lo publicado hasta el momento, las conclusiones que podemos extraer de los datos, y ver si faltan líneas de investigación, o en realidad no es un campo donde se pueda aportar algo nuevo mediante los movimientos sacádicos.

Para comenzar a presentar en análisis de los MSs en los tumores, debemos primero explicar en qué consiste el opsoclonus. El opsoclonus es un movimiento multidireccional, que presenta amplitud variable, es irregular y caótico. En general se puede presentar dentro del síndrome de opsoclonus-mioclonus, con o sin ataxia asociada. Este síndrome es indicativo en la mayoría de los casos de una patología neoplásica, paraneoplásica o infecciosa que afecta al tronco y al cerebelo.

La primera publicación que encontramos dentro de los tumores que haga referencia a esto, es un caso de un paciente con neuroblastoma donde el grupo de estudio evidencia la alteración de las sacadas, no obstante, no hace referencia al síndrome. Aunque en esa época ya era conocido el síndrome de opsoclonus-mioclonus y por el lugar de la lesión entendemos debería formar parte de este caso clínico, este síndrome fue descrito en el año 1962 por Marcel Kinsbourne, y la publicación está escrita por Savino y Glaser es del año 1975 ⁽¹⁶⁸⁾.

En 1980 cuando todavía no teníamos el desarrollo tecnológico de la resonancia magnética, un grupo de investigadores llama la atención sobre el interés de la alteración de los movimientos sacádicos al nacimiento. Y reportan un niño que a los 8 meses y mediante TC cráneo se evidencia una neoplasia cística en la parte rostral del tronco cerebral ⁽¹⁶⁹⁾.

Los casos con tumores cerebrales atípicos, como es el caso del paciente presentado en 1984 con un glioma parietal izquierdo más una hemorragia parietal derecha, y que en conjunto se expresa como un Síndrome de Bálint, o lo que es lo mismo, una combinación de ataxia óptica y apraxia oculomotora. Aunque son muy llamativos por la afectación clara de todas las cualidades de la sacada, no aportan un método de predicción ni de diagnóstico para nuestro propósito, no obstante, lo nombramos por lo interesante del paciente y a modo teórico ⁽¹⁷⁰⁾.

El departamento de Neurología de la Universidad de Loyola en Maywood, propone que los movimientos sacádicos pueden ser medida válida de la conducción aferente y del grado de desmielinización. Lo hace en base a dos pacientes con adenoma de hipófisis que presentan alteración bilateral de las sacadas en campos temporales, y con normalidad de las sacadas en campos nasales. Estudio presentado en el año 1988, pero que no ha tenido continuidad ni verificación posterior de la hipótesis ⁽¹⁷¹⁾.

En el año 1992 aparece nombrado por primera vez la degeneración cerebellar paraneoplásica, y el uso de los movimientos sacádicos para evidenciar el nistagmus de batida rápida en infraversión. Aunque en si es una presentación de opsoclonus-mioclono. El grupo de la Universidad de Niigata en Japón, comenta el anti cuerpo contra las células de Purkinje dentro de los anticuerpos onconeuronales, pero el hecho de que diferentes anticuerpos paraneoplásicos provoquen daño en diferentes áreas del cerebro, hace pensar que puedan tener una forma de presentación característica de nistagmus, pero faltaría comprobar dicha teoría sobre una cantidad suficiente de pacientes ⁽¹⁷²⁾.

Desde el 1992 se siguen haciendo mayoritariamente referencias a lesiones tumorales en tronco cerebral y sus representaciones en los movimientos sacádicos, no obstante en el año 2001 un equipo de trabajo de la Universidad de Tampere en Finlandia, desarrolla un modelo informático en base a datos de movimientos sacádicos de diferentes lesiones cerebrales. Intentado crear una correspondencia entre los movimientos sacádicos y el lugar de la lesión. Aunque mostraba un acierto sobre el lugar de lesión del 88%, a partir de 2002 no encontramos publicaciones de Viikki K, por lo que desconocemos el resultado final de este producto que a priori, y comparando 88 sujetos patológicos y 93 sanos, había obtenido una fiabilidad buena como método de screening ⁽¹²⁹⁾.

En 2003 otra publicación sobre los anticuerpos onconeuronales hace referencia al anticuerpo mgluR1 y su relación con el Linfoma de Hodgkin. Presentado por el departamento de Neurociencias de la Universidad de Rotterdam en Holanda ⁽¹⁷⁴⁾.

Y otro equipo Japonés de la Universidad de Tottori evidencia importantes alteraciones en los movimientos sacádicos en un paciente que asociaba anticuerpos anti-Yo con adenocarcinoma gástrico. Una vez más los movimientos siguieron que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de lesiones tumorales ⁽¹⁷⁵⁾.

El conocimiento obtenido en relación a los movimientos sacádicos en relación a la lesiones tumorales cerebrales nos permite decir que los movimientos sacádicos han sido ampliamente estudiado para obtener información acerca del síndrome opsoclonus-mioclonus, que refleja en algunas ocasiones lesiones tumorales. Al ser una prueba inocua y económica podría ser de gran ayuda. Además con la tecnología actual podría aportar información del área lesionada. También podemos obtener información de los síndromes paraneoplásicos, nos puede ayudar para discriminar el Síndrome de Bálint y ayuda para conocer el grado de desmielinización de las vías aferentes de la retina.

6. Los movimientos sacádicos en la Esclerosis Múltiple.

Para el estudio de la Esclerosis Múltiple se ha realizado una búsqueda en Pubmed con “saccadic movements multiple sclerosis”. Se han conseguido 69 artículos entre las fechas comprendidas desde 1975 a 2017.



Gráfico 10. Evolución del número de publicaciones sobre movimientos sacádicos en la EM.

Como podemos ver en el gráfico 10 no hay un interés constante sobre Esclerosis Múltiple, nos encontramos años con un gran número de publicaciones y otros años sin publicaciones. No sigue un patrón claro, por lo que lo consideramos fluctuante.

La primera publicación indexada en el año 1975 habla de la OI, una presentación característica de la EM que indica lesión en el Fascículo longitudinal medial (FLM). Aunque este tipo de lesión también puede indicar la presencia de accidente cerebrovascular, malformación de Arnold-Chiari, Neurosífilis, Enfermedad de Lyme, Tumores, TCE, trastornos nutricionales o intoxicaciones por fármacos, cuando lo encontramos en una persona joven sin factores de riesgo debemos pensar en EM como primera opción diagnóstica. En esta publicación Kommerell hace referencia a disminución de la velocidad de la sacada horizontal en abducción en ambos ojos ⁽¹⁷⁶⁾. Pero un año después Metz presenta una publicación con 5 sujetos que presentaban OI e indica que las velocidades de las sacadas en horizontal para abducción son normales, y que las que se ven realmente disminuidas son las sacadas en aducción, tanto monocular como binocularmente ⁽¹⁷⁷⁾. Pero en la publicación de Mastaglia de 1977 termina de aclarar esta situación, ya que presenta un estudio con 25 pacientes con sospecha de EM, de ellos 14 confirmados para los criterios de la época. Los pacientes que presentan OI asocian disminución de la velocidad de la sacada en aducción, puede ser monocular o binocular y esto es indicativo de afectación del FLM y la disminución de la velocidad en abducción es indicativo de afectación del núcleo de VI par craneal ⁽¹⁷⁸⁾.

Los trabajos llevados a cabo por Black, Mastaglia y Collins les permiten en 1978 ofrecer un software de diagnóstico de las cualidades de las sacadas en 1978 bajo el nombre de RSX11M ⁽¹⁷⁹⁾.

Un artículo publicado en la prestigiosa revista Brain en 1983 compara los movimientos sacádicos en dos grupos, uno de ellos de 84 pacientes con EM y otro grupo con 21 de Neuritis Óptica (posiblemente llamada hoy Neuromielitis óptica) que no manifiesta lesiones cerebrales aparentes. Lo interesante del artículo es que el 50% de los pacientes con Neuritis Óptica (NO) sin lesiones cerebrales y aparentemente solo con lesiones medulares presentan alteraciones subclínicas de los movimientos sacádicos, que sugieren un fenómeno de desmielinización. Se comparan con los patrones de p100 de los potenciales evocados visuales, sin presentar correlación directa. Por lo que puede ayudar en fases iniciales para aclarar el diagnóstico de EM o NO ⁽¹⁸⁰⁾.

En 1989 el Instituto de Ciencias Neurológicas de la Universidad de Nápoles en Italia, realiza una comparación sobre el análisis de los movimientos sacádicos, potenciales evocados visuales y auditivos, para el diagnóstico de EM. Realizan el estudio sobre los 109 pacientes, y son los movimientos sacádicos los que presentan el parámetro con mayor sensibilidad ⁽¹⁸¹⁾. Este mismo grupo presenta ese mismo año otro artículo en otra revista comparando la sensibilidad de la Resonancia Magnética y la de los Movimientos sacádicos en la detección de EM sobre 57 pacientes con EM definida. Los resultados publicados dan a la RM cerebral una sensibilidad de 78.2% y a los movimientos sacádicos un 76,3% ⁽¹⁸²⁾. Aunque esto suena emocionante para alguien que quiera defender los movimientos sacádicos, esto no es una realidad hoy en día. Ya que la resonancia magnética con las nuevas secuencias y el contraste con gadolinio es capaz de detectar EM con una sensibilidad cercana al 95%, y no hay otra prueba que pueda hacerle sombra hoy en día.

Aprovechando la aparición de la Resonancia Magnética, en el 1990 el instituto de Neurología de la Universidad de Londres, correlacionan las lesiones con las presentaciones en los movimientos sacádicos. De esta forma concretan que las personas que presentan parálisis de la mirada horizontal, asocian lesiones en el área paramediana del puente, incluido el núcleo abducens, la parte lateral del núcleo reticular pontino caudal y el núcleo reticular pontino oralis. Cuando se presenta la lesión del núcleo abducens el sujeto manifiesta debilidad del recto externo. Por otro lado los pacientes que manifiestan parálisis de la mirada bilateral asocian las lesiones en el rafé tegmental pontino, en esta área es donde se alojan las células omnipausa y es por ello que su daño provoca la disminución de la velocidad en los movimientos sacádicos ⁽¹⁸³⁾.

En la EM debemos diferenciar dos modos de tratamiento, el tratamiento preventivo del desarrollo de nuevas lesiones, y el tratamiento agudos de los brotes. El tratamiento agudo de los brotes se trata con altas dosis de metilprednisolona, generalmente 1 gramo al día, durante 5 días. Pero para poder saber la eficacia de este tratamiento se comparó la sensibilidad para detectar la mejoría entre los potenciales evocados visuales y los movimientos sacádicos, siendo estos últimos los que detectaban con mayor sensibilidad la mejora de los pacientes con un valor del 83% ⁽¹⁸⁴⁾.

Por estudios combinados de resonancia magnética y de sacadas se correlacionan expresiones con lugares anatómicos en pacientes con brotes de EM. Un caso claro es la presentación en el 2001 de un caso por el departamento de Neurología del Hospital Morleys de Wimbledon. Correlacionan un caso de flutter ocular con una lesión aguda sobre la Formación Reticular Paramedian Pontina ⁽¹⁸⁵⁾, aunque dejan abierto que el flutter ocular puede ser presentado por lesiones a otros niveles.

El interés sobre la cognición en la EM está en auge, y mucho más después de las nuevas secuencias de sustracción, que han permitido ver que en la sustancia gris también se producen fenómenos de desmielinización. Además la cognición tiene poco peso en las escalas de dishabilidad de EM como la EDSS (Expanded Disability Status Scale). Por esto un grupo de estudio del centro de neurociencias de Melbourne, intenta correlacionar la afectación de las sacadas y la cognición. Encontrando especial sensibilidad sobre la memoria de trabajo y sobre la inhibición del control de procesos ⁽¹⁸⁶⁾.

En 2009 se publica un artículo en *Neurology* que busca correlacionar la fatiga de la EM y la alteración en los movimientos sacádicos. Para ellos realizan un test de fatiga, y comparan una cociente de abducción/aducción del pico de velocidad en los minutos 1 y 10. Se obtiene una gran correlación, por lo que se considera una prueba que puede indicar el grado de afectación en EM, y podría usarse para evaluar nuevas dianas terapéuticas ⁽¹⁸⁷⁾.

La última publicación que encontramos en pubmed, data de Mayo de 2017. Es un estudio multidisciplinar en el que participan departamentos de neurología, rehabilitación, oftalmología y consiste en un test digital desarrollado conjuntamente denominado King-Devick test, que permite obtener medidas de las sacadas y evidencia el grado de afectación presente en EM y lo considera una medida útil para ver el estado evolutivo de la enfermedad ⁽¹⁸⁸⁾. Este test esta siendo utilizado para educación, deportes, conducción y para evaluar el daño cerebral.

El conocimiento actual sobre los movimientos sacádicos en los enfermos afectados por patologías desmielinizantes permite indicar que los pacientes que presentan OI asocian disminución de la velocidad de la sacada en aducción, que puede ser monocular o binocular y esto es indicativo de afectación del FLM, y la disminución de la velocidad en abducción es indicativo de afectación del núcleo de VI par craneal.

Que esta técnica puede ayudar en fases iniciales para aclarar el diagnóstico de EM o NO. Que los sacádicos son una herramienta para verificar con una sensibilidad del 83% la respuesta del tratamiento del brote de la EM.

La combinación de la Resonancia Magnética y de los movimientos sacádicos ha permitido identificar las áreas implicadas en las diferentes presentaciones de movimientos sacádicos anormales.

Que los movimientos sacádicos se correlacionan bien con la afectación cognitiva y la fatiga de la EM, por lo que al ser una herramienta inocua y rápida, podría ayudar en la evolución, estatificación y respuesta al tratamiento en la EM.

7. Los movimientos sacádicos en la demencia.

Para el estudio de los movimientos sacádicos en las enfermedades que se engloban dentro del término de demencia. Hemos realizado una búsqueda en Pubmed con “saccadic movements dementia”. Se han obtenido 93 resultados indexados desde 1967 a 2017, pero no consideramos que el artículo indexado en 1967 haga referencia a la búsqueda que hemos planteado. Por lo que analizaremos 92 artículos desde 1975 a 2017.

Como muestra el gráfico 11 evolutivo de publicaciones sobre demencia en el ámbito de los movimientos sacádicos, tiene un interés creciente.



Gráfico 11. Evolución del número de publicaciones sobre movimientos sacádicos en Demencia.

En este grupo encontraremos muchas publicaciones que han sido compartidas por los síndromes rígidos-acinéticos. Ya que algunas demencias y algunas de las enfermedades rígido-acinéticas comparten sustancias que se acumulan en las neuronas para dar lesiones características, entre ellas la proteína tau. Por lo que la publicación de 1975 ya ha sido analizado en el capítulo referente a enfermedades rígido-acinéticas, concretamente hace referencia al la PSP. Al igual sucede con la publicación de 1976 que hace referencia a la Enfermedad de Huntington (EH).

Dentro de los artículos indexados, el primero que hace referencia al uso de las sacadas en la demencia, es el publicado por la revista Science por el equipo formado por Pirozzolo y Hansch. Para ello estudian las sacadas en dos grupos, uno de ellos con sospecha clínica de enfermedad de Alzheimer y otro sano agrupado por edad. Y claramente se ve un enlentecimiento de las sacadas en los pacientes con demencia, que es más evidente conforme es más grave la enfermedad. La conclusión es que hay un regulador cortical superior para la integración de la información sensorio-motriz ⁽¹⁸⁹⁾.

En el año 1983 se evidencia que al igual como sucede en otras enfermedades cerebrales, como en la esquizofrenia, los pacientes con enfermedad de Alzheimer también presentan intrusiones dentro de la sacada ⁽¹⁹⁰⁾. Otro grupo de estudio el mismo año presenta un estudio donde se evidencia el aumento de la latencia en diferentes presentaciones de demencia, pero no hay una relación entre la severidad de la demencia y el grado de afectación de la latencia ⁽¹⁹¹⁾.

En 1988 se presenta un trabajo sobre la validez para encontrar demencia en los pacientes con un tipo de demencia secundaria, que hoy en día se ha reducido drásticamente gracias al importante avance en prevención y en farmacoterapia, no obstante fue devastador en la década de los 80. Nos referimos a la demencia producida por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). El instituto de Salud Mental de Victoria en Melbourne, presenta un estudio donde evidencia enlentecimiento de la velocidad y alargamiento de la latencia conforme avanza la demencia y el grado de lesión cerebral debido al VIH ⁽¹⁹²⁾.

El departamento de Neurología del Hospital Metropolitano de Neurología de Tokio describe un tipo de movimientos sacádico relacionado a la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Dicha enfermedad esta causada por el acúmulo cerebral de un prion, un prion es una proteína truncada que actúa como si de un virus se tratase. Además de ser letal para la persona, es considerada un tipo de demencia secundaria y del que no se dispone de ningún tratamiento efectivo en este momento. El grupo de investigación de Tokio evidencio que al girar la cabeza a la izquierda o a la derecha con la mirada en infraversión, al volver a la posición primaria de mirada, el ojo se desviaba lentamente al lado del giro. Lo describen como geotropismo ocular. Esta exploración viene poco documentada en los libros de exploración neurológica y en el diagnóstico de ECJ, por lo que nos llama doblemente la atención, ya que data del 1991 ⁽¹⁹³⁾.

Antes de continuar con el análisis de los artículos me gustaría aclarar, que para estadificar la demencia se utiliza una escala de valoración, y después se asigna un grado desde 0 a 7, donde 0 es normal y 7 es la muerte, para su estadiaje precisa de la realización de la escala más utilizada hasta la actualidad, esta escala es el Mini Mental State Examination (MMSE). Esta escala va desde 0 a 30. Se considera generalmente el inicio de la demencia cuando una persona se encuentra por debajo de 24 puntos, no obstante, esto varía según la edad del sujeto. Esto nos sirve para introducir un artículo publicado en 1999 donde correlacionan el grado de afectación de los movimientos sacádicos con el MMSE. De esta forma proponen que los MSs puedan ser un marcador de estado cognitivo. El artículo presenta un número muy bajo de participantes y no tiene gran validez clínica ⁽¹⁹⁴⁾.

Hasta el 2005 no se realiza el estudio de los MSs en la Demencia Fronto-Temporal (DFT), aunque el substrato orgánico de ella este alojado en parte sobre el área orbitofrontal, que controla los movimientos oculares. El resultado evidencia un alargamiento tanto de la sacada, como de la antisacada con respecto a lo sujetos normales. El rango de retraso es muy similar a la PSP, pero un análisis de la forma de la onda evidencia claras diferencias como se puede ver en la tabla 9 y la figura 19 ⁽¹⁹⁵⁾. En el 2008 se verifica que también presenta alteración en la sacada vertical en un subtipo de la DFT, la llamada Demencia Fronto-Temporal con Enfermedad de Motoneurona (DFT-EMN) asociada, que podría sugerir que estuviera dentro de las enfermedades que acumulan cuerpos de lewy ⁽¹⁹⁶⁾.

Table 1 Oculomotor and neuropsychological tests

Test	FTD	PSP	Controls
Oculomotor tests			
Prosaccades			
Latencies	237 (62)*	234 (82)	183 (25)
Antisaccades			
Latencies of correct responses	41.5 (20.2)*	54.9 (25.5)**	20.2 (4.5)
Per cent errors	63 (9 to 100)***	70 (30 to 100)***	19 (5 to 33)
Delayed antisaccades			
Per cent anticipatory prosaccades	48 (12 to 100)***	47 (4 to 96)**	8 (0 to 24)
Per cent anticipatory antisaccades	34 (0 to 96)**†	12 (0 to 33)	8 (0 to 21)
Latencies of correct responses	80.2 (47.6)**	66.3 (31.0)	40.0 (15.5)
Per cent correct responses	75 (16 to 100)**	88 (65 to 100)	97 (88 to 100)
Neuropsychological tests			
MMSE	26.1 (2.8)†††§	28.6 (2.0)	–
FAB	10.5 (4.3)§	12.7 (2.3)§	–
MADRS	10.6 (11.3)†	18.5 (7.1)	–
Fronto-temporal behavioural scale of Lebert	6.3 (3.4)§	6.0 (1.9)§	–
Mattis DRS	120.9 (16.9)§	–	–
Rolls			
Reversal: number of reversals (R1)	1.0 (0.9)§	–	–
Reversal: last error trial (R2)	20.1 (7.9)§	–	–
Extinction (R3)	24.0 (7.2)§	–	–
Owen			
Per cent novel sequences generated (O1)	54 (42 to 66)§	–	–
Per cent repetitive trial after first error (O2)	33 (13 to 54)§	–	–
Apathy scale	17.4 (6.2)§	–	–

Saccade latency: values are mean (SD) (ms); per cent errors: values are mean (range).
 *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 v controls.
 †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 v FTD with PSP.
 §Abnormal according to values in published reports.
 DRS, dementia rating scale; FAB, frontal assessment battery; FTD, frontotemporal dementia; MADRS, Montgomery and Asberg depression rating scale; MMSE, mini-mental state examination; PSP, progressive supranuclear palsy.

Tabla 9. Comparación de las cualidades de la sacada y estudio neuropsicológico entre DFT y PSP del estudio Slow vertical saccades in the frontotemporal dementia with motor neuron disease.

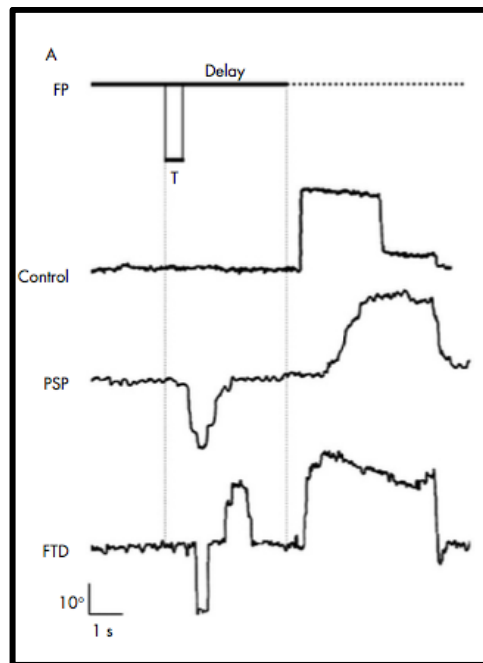


Figura 19. Onda sacádica de los pacientes controles, de los pacientes con PSP y de los paciente con DFT del estudio Slow vertical saccades in the frontotemporal dementia with motor neuron disease.

Durante los años siguientes se ha verificado en diferentes enfermedad con lesiones cerebrales, muchas de ellas que presentan demencia asociada, la alteración de los movimiento sacádicos. Encontramos en el año 2007 la Ataxia espinocerebellar 17 (SCA17), en el 2008 la enfermedad de Gaucher y en el 2013 la Enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

Un estudio de la Universidad Nacional de Sur en Argentina, analiza la demencia mientras los sujetos están leyendo, y extrae el resultado de la sacadas. Los resultados muestran que los sujetos con demencia precoz presentan problemas de fijación de las palabras, y aumentan el número de pasadas sobre el texto. Además de disminuir la velocidad y aumentar la latencia. Por lo que proponen este tipo de análisis de la onda sacádica para el diagnóstico precoz de demencia y para monitorizar su evolución, este estudio del 2013 esta pendiente de verificar pero aporta un avance muy importante en el diagnóstico precoz de la demencia ⁽¹⁹⁷⁾.

Para terminar con la demencia, llama la atención que hay una publicación de Abril de 2017 usando el mismo test que en EM y que podría valer como screening de la afectación cognitiva en la demencia de tipo Alzheimer. El test es el King-Test que consigue una sensibilidad de diagnóstico $>90\%$ si los resultados de la prueba están comprendidos entre 48 a 52 segundos ⁽¹⁹⁸⁾.

Tras un análisis detallado de las publicaciones existentes sobre los movimientos sacádicos en las demencias podemos indicar que la demencia de tipo Alzheimer presenta disminución de la velocidad de la sacada y aumento de las latencias. Además presenta intrusiones en las sacadas. Que la demencia dentro del complejo VIH también presenta disminución de la velocidad de las sacadas y aumento de las latencias. La ECJ presenta un movimiento ocular característico denominado geotropismo ocular. La DFT presenta alteración en la sacada y en la antisacada con alargamiento de la latencia y disminución de la velocidad, además presenta una curva característica. Y su variante DFT-EMN también presenta alteración en la sacada vertical. Enfermedades como la Ataxia espinocerebellar 17 (SCA17), la enfermedad de Gaucher y la Enfermedad de Niemann-Pick tipo C también tienen afectadas las sacadas.

Es importante conocer que existe una correlación entre el grado de afectación de los sacádicos y el valor de MMSE en la demencia de tipo Alzheimer. Y que el uso conjunto de los movimientos sacádicos y la lectura puede ayudar en el diagnóstico precoz de la demencia y en su monitorización.

8. Los movimientos sacádicos en Epilepsia.

Tras realizar la búsqueda en Pubmed con “saccadic movements epilepsy” se obtienen 48 publicaciones, comprendidas entre 1976 y 2016. Como podemos ver en la gráfica 12, el número de publicaciones es muy bajo para poder extraer una conclusión, pero parece que hay un interés creciente, pero de poca intensidad.



Gráfico 12. Evolución del número de publicaciones sobre movimientos sacádicos en Epilepsia.

El primer artículo indexado hace referencia al estudio de las ondas cerebrales y los movimientos oculares en 6 pacientes farmacoresistentes, que han precisado implantación de electrodos profundos para localizar la lesión cerebral. Lo indicamos como referencia por ser la primera referencia, pero no aporta nada a nuestra experiencia (199).

En epilepsia el avance farmacológico ha sido importante en los últimos 20 años, no obstante, durante mucho tiempo la batería de medicamentos de los que disponía el neurólogo era muy reducida. Algunos de ellos eran medicamentos muy potentes, pero con muchos efectos secundarios. A día de hoy sabemos que unos de ellos, la fenitoína no debe ser utilizada más de 5 años por el riesgo de desarrollar atrofia cerebelosa. Curiosamente un artículo ya presentado en 1981 por el equipo formado por Matsue, Wagatsuma y Okuma indicaba que los pacientes bajo tratamiento farmacológico sufren alteraciones en los movimientos sacádicos, que esto es más significativo con la Fenitoína y que podía reflejar una disfunción cerebelosa. Pero en algunos países sigue siendo un tratamiento de elección, aunque no es el caso de España⁽²⁰⁰⁾.

En 1989 se presenta un estudio comparativo sobre el efecto sobre los MSs de otros dos fármacos utilizados en epilepsia, como son la Carbamazepina y el Fenobarbital. Ambos reducen considerablemente los parámetros de los movimientos sacádicos y además se ven variaciones según el momento del día, que coinciden con la toma de la medicación ⁽²⁰¹⁾.

En 1991 con los conocimientos adquiridos sobre los fármacos estudiados se somete a prueba a un nuevo fármaco para la época, se analiza si la Lamotrigina presenta las mismas alteraciones sobre los movimientos sacádicos que los estudiados previamente, pero esta vez un fármaco nuevo evidencia reducción de los efectos secundarios ⁽¹⁰²⁾.

Igual que sucediera previamente con la aparición de la Lamotrigina, esta vez se realiza con otro antiepiléptico nuevo en la época que analizamos, es la Gabapentina. Esta vez se compara con la Carbamazepina que es el fármaco de elección para la realización de estudios de no inferioridad, y se compara el grado de afectación de los movimientos sacádicos. No presentan grandes diferencias entre ambos, la Carbamazepina afecta más a los movimientos sacádicos y la Gabapentina a la postura ⁽²⁰³⁾. En el mismo camino que esta investigación, la presentada en el año 2001 en la comparación de la Carbamazepina y la Pregabalina, la Carbamazepina altera más los movimientos sacádico y la postura que la Pregabalina ⁽²⁰⁴⁾.

En 1985 se publica una serie de 11 casos de epilepsia primaria de la lectura, y su relación con lo movimientos sacádicos. Según los autores de la época creían que eran los movimientos sacádicos los que la provocaban, pero la teoría más aceptada a día de hoy, es la propuesta por Remillard, que sugiere que en el giro precentral se produce un aumento de neuronas excitables hasta llegar a una masa crítica que desencadena la convulsión, pero en ningún caso parece que se puede atribuir al movimientos sacádicos ⁽²⁰⁵⁾.

La epilepsia presenta según algunos documentos hasta 400 presentaciones distintas, un grupo de epilepsias son las llamadas mioclónicas, y dentro de ellas encontramos un subtipo llamado disinergia cerebelosa mioclónica, también conocida como la Enfermedad de Lafore, aunque la primera descripción la realizó Ramsay-Hunt en 1921. En 1995 presentan un artículo con 2 casos e indican que ambos presentan disminución de la velocidad de la sacada con aumento de la latencia y la ganancia. Por lo que postulan que esta enfermedad debe tener compromiso pontino ⁽²⁰⁶⁾.

Posiblemente uno de los estudios más importantes, y con mayor rigor científico publicado sobre los movimientos sacádicos es este artículo del 2001. Pertenece al Hospital Frédéric Joliot de Orsay en Francia y esta llevado a cabo por el equipo formado por Lobel, Kahane, Leonards, Grosbras, Lehericy, Le Bihan y Berthoz ⁽²⁰⁷⁾. El objetivo principal fue investigar la localización anatómica y el papel funcional de los campos frontales humanos de los ojos. Para ellos realizaron resonancia magnética funcional de 3 teslas a 14 sujetos sanos y realizaron las medidas de las sacadas. Posteriormente se realizó estimulación eléctrica a 38 pacientes con epilepsia previa a la cirugía y se identificaron las estimulaciones inducidas por movimientos oculares versivos. Como podemos ver en la figura 20, estos estudios mostraron que hay dos áreas oculomotoras distintas, una de ellas en la intersección del surco frontal superior con el fondo de la parte superior del surco precentral, y la otra cerca de la superficie del giro precentral. Estos hallazgos indican que la localización de las áreas corticales puede lograrse midiendo la señal vascular con la ayuda de la resonancia magnética funcional de 3 teslas.

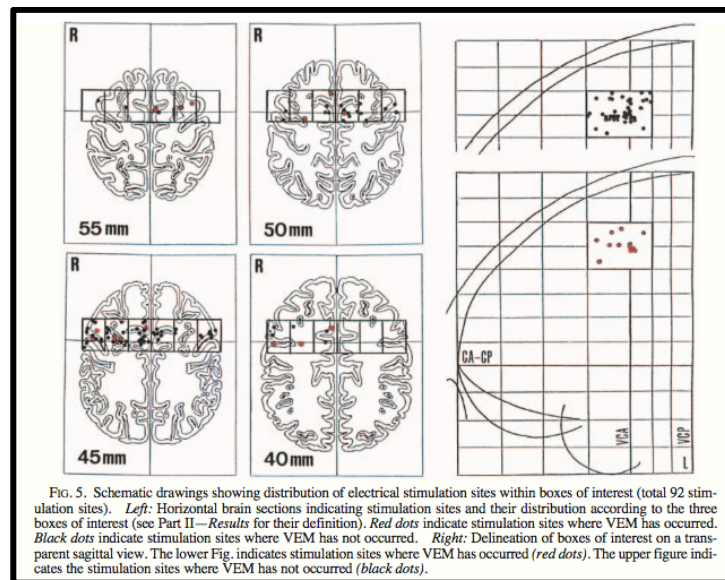


Figura 20. Localización según mapas de Tailariach del área de ejecución de la sacada según el estudio Localization of human frontal eye fields: anatomical and functional findings of functional magnetic resonance imaging and intracerebral electrical stimulation.

Los movimientos sacádicos pueden ser voluntarios o expresión de una patología, y se expresan en forma de nistagmos, un nistagmo poco frecuente es el nistagmo epiléptico, descrito por el equipo de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. La etiología de este tipo de nistagmo suele alojarse en una lesión occipital, en este caso presentan un paciente de 70 años con hemorragia occipital bilateral y este tipo de presentación junto con alucinaciones visuales, que pudieron grabar mediante Video-EEG ⁽²⁰⁸⁾.

En 2006 se presenta un artículo en la revista de neuroimage, donde los autores describen la onda de alta frecuencia que indica el inicio de la sacada, por encima de 60 Hz, y proporciona la primera evidencia de respuestas neurales de alta frecuencia en la generación de sacadas en humanos. Es una base firme para otros estudios que permitan detallar más la organización funcional del sistema oculomotor humano a este nivel de resolución espacial y temporal ⁽²⁰⁹⁾.

Y como en Neurología no se deja de incrementar el conocimiento, también se ven gracias al conocimiento y a la tecnología nuevas patologías todavía no descritas en la literatura, como es el caso de la publicación de un nuevo síndrome en 2014 caracterizado por afonía, disminución de la velocidad de las sacadas horizontales, epilepsia y mioclonía ante la luz ⁽²¹⁰⁾.

La revista seizure publica en 2015 un artículo donde se evidencia los efectos adversos de los antiepilépticos mediante el estudio de movimientos sacádicos. Y debería ser una prueba para verificación sobre la toxicidad de los fármacos antiepilépticos ⁽²¹¹⁾, no obstante con la biografía presentada hasta el momento, y viendo que no todos los fármacos modifican los patrones de movimientos sacádicos, esta prueba debería realizarse y subdividirse según el tipo de fármacos que este tomando el paciente en ese momento.

Para completar las publicaciones sobre este tema, resaltar un tema que se evidencia desde la neuropediatría y la neurología infantil, es la influencia de la epilepsia activa con el desarrollo neurocognitivo retrasado del niño. Para eso un grupo de estudio de tres universidad Británicas han evaluado las características de las sacadas (latencia, precisión y dinámica de los sacádicos, los errores y la tasa de corrección en la expresión de las sacadas). Los pacientes con epilepsia crónica medicada tenían una velocidad de procesamiento alterada y más variable, una precisión reducida, un aumento de la velocidad máxima y un mayor número de errores inhibitorios, los pacientes más jóvenes sin tratamiento también mostraron déficit en el monitoreo de errores. Los déficit estaban relacionados con los problemas de comportamiento reportados en los pacientes. Los factores de epilepsia fueron predictores significativos de las funciones oculomotoras.

Una edad más temprana al inicio predijo disminución de la latencia de prosacádicas y aumento de los sacádidos expresos. La relación típica entre los sacádidos expresos y los errores inhibitorios estaba ausente en los pacientes crónicos, lo que indica una reducción persistente de la inhibición cortical tónica y la conectividad cortical aberrante. Por el contrario, la aparición en la infancia tardía predijo una alteración de la dinámica antisacada que indicaba la interrupción de la neurotransmisión en las redes frontoparietales y oculomotoras con mayor demanda de control inhibitorio.

Las anomalías sacádicas observadas son consistentes con una dismaduración de conectividad funcional subcortical-cortical y neurotransmisión aberrante. Los movimientos oculares podrían ser usados para monitorear el impacto de la epilepsia en el desarrollo neurocognitivo y ayudar a evaluar el riesgo de resultados neurocomportamentales deficientes⁽²¹²⁾.

Con el análisis detallado de todas las publicaciones entendemos que el conocimiento actual sobre los movimientos sacádicos en pacientes con epilepsia nos permite decir que la Fenitoína produce disfunción cerebelosa y que esto altera los movimientos sacádicos. Por lo que los movimientos sacádicos pueden usarse para ver los efectos secundarios de los fármacos. Que Carbamazepina y Fenobarbital alteran las cualidades de la sacada, que la Pregabalina y Gabapentina lo hace pero en menor medida y que la Lamotrigina no evidencia alteración de la sacada.

Que la enfermedad de Lafore presenta disminución de la velocidad de la sacada con aumento de la latencia y la ganancia.

Podemos indicar que hay dos áreas oculomotoras distintas, una de ellas en la intersección del surco frontal superior con el fondo de la parte superior del surco precentral, y la otra cerca de la superficie del giro precentral. Que la localización de las áreas corticales puede lograrse midiendo la señal vascular con la ayuda de la resonancia magnética funcional de 3 teslas. Y que la onda de alta frecuencia que indica el inicio de la sacada, por encima de 60 Hz proporciona la primera evidencia de respuestas neurales de alta frecuencia en la generación de sacadas en humanos.

Por tanto los movimientos oculares podrían ser usados para monitorear el impacto de la epilepsia en el desarrollo neurocognitivo y ayudar a evaluar el riesgo de resultados neurocomportamentales deficientes

b) Desarrollo y validación de una nueva plataforma experimental para el estudio de los movimientos sacádicos.

En este apartado se presentan los resultados de los diferentes sujetos del estudio, teniendo en cuenta las variables de latencia, velocidad y duración de las correspondientes sacadas, realizando una mediana de los puntos aceptados como válidos tras aplicar la ecuación wavelet. Posteriormente hemos obtenido el intervalo de confianza de los sujetos sanos que han cumplido con los criterios de inclusión y que han realizado correctamente la prueba. Estos valores son comparados a nivel fotópico y a nivel escotópico.

Por otra parte los valores de amplitud que varían según al punto del espacio al que estemos observando, los presentamos desglosados desde la posición primaria de mirada que define el 0mV de amplitud hasta el puntos máximo de mirada analizado por el software que hemos diseñado. Los resultados evidencian como ya esperábamos antes de comenzar el estudio que conforme el punto se aleja del plano central de mirada, exige una mayor contracción muscular y por tanto una mayor descarga eléctrica. Todo esto lo podemos representar gráficamente como una línea que indica los puntos que presentan una misma descarga eléctrica, y podemos ver como se mantienen una cambio constante según nos alejamos del centro de visión.

Cuando la persona no ha podido seguir de modo adecuado el punto en la realización de la prueba, en la ecuación wavelet se presenta un valor como incorrecto y aparece en la tabla un cero absoluto, anulándose ese punto para el sujeto. Esto nos permite mejorar medias y las medianas de las sacadas, evitando la dispersión que ocasionarían los valores erróneos, aunque dejemos datos relativos en el aire con respecto a sujeto. Para una fácil comprensión se presentan solamente las medianas, ya que son valores más centralizadores y que se ven menos afectados por la dispersión y los errores inherentes al propios sujeto.

En la tablas se presentan la sacada y la antisacada, tanto a nivel fotópico, como a nivel escotópico. Cada punto seleccionado por el software (en grados) y a continuación se presenta latencia (msg), duración (msg), velocidad ($\mu\text{V}/\text{msg}$).

Todos los sujetos son representados por las iniciales de su nombre, los tres últimos sujetos de las tablas son los que no cumplieron los criterios de selección del estudio. No obstante presentamos sus resultados para posterior análisis y nos permite aunque no sea significativo evidenciar las diferencias en los valores obtenidos.

i. Resultados mediana sacada y antisacada para la fóvea.

Para el análisis de estos resultado hemos tenido que anular por fallo en la medición 9 valores en la sacada, y 0 valores en la antisacada. Presentamos los resultados obtenidos para cada sujeto en particular, y posteriormente el resultado medio una vez aplicada la t de student con un grado de libertad menos.

Las diferencias obtenidas en los entre la visión diurna o fotópica y la visión nocturna o escotópica es mínima, la latencia es algo mayor diurna pero con mayor velocidad también que la visión nocturna, lo que podría describirse como que el ojo nocturno reacciona ante los objetos un poco mejor el ojo diurno pero en cambio el ojo diurno es capaz de alcanzar el objeto con mayor velocidad.

A continuación mostramos las tablas 11, 12 y 13. En la tabla 11 podemos ver los resultados definitivos tras aplicar el estadísticos sobre la visión en la fóvea, en las tablas 12 y 13 podemos los resultados absolutos de todos los sujetos antes del procesado estadístico.

		FOTÓPICO	ESCOTÓPICO
		10	10
Latencia	<i>Horizontal</i>	(209,309 – 226,433)	(206,378 – 221,138)
	<i>Vertical</i>	(213, 831 – 228,245)	(212, 054 – 229,254)
Velocidad	<i>Horizontal</i>	(2,750 – 3,278)	(2,615 – 3,119)
	<i>Vertical</i>	(2,295 – 2,627)	(1,995 – 2,357)
Duración	<i>Horizontal</i>	(59,570 – 65,826)	(62,350 – 65,796)
	<i>Vertical</i>	(49,375 – 57,639)	(50,763 – 58,053)

Tabla 11. Intervalos de confianza al 95% de la visión en la fóvea, tanto en visión fotópica como escotópica

Sujeto	Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
CML	219,89	225,89	4,73	3,14	73,96	57,97	211,89	220,89	4,32	3,01	75,96	59,97
CMF	219,89	219,89	3,28	2,58	60,97	53,98	239,88	241,88	2,63	2,27	63,97	61,97
MMD	217,89	229,86	3,81	2,35	67,96	59,97	223,89	223,89	3,64	2,44	67,97	67,97
JJNB	212,89	212,89	3,01	2,39	53,97	54,97	210,90	203,90	2,72	1,96	56,97	49,97
GAAV	207,90	218,89	3,27	1,77	65,97	47,97	211,89	215,89	3,26	1,68	67,97	51,97
EIA	195,90	197,90	3,15	3,08	57,97	60,97	191,90	197,90	3,71	3,35	59,97	62,97
IMF	195,90	203,90	4,14	2,30	61,97	45,98	193,90	204,90	3,90	1,89	57,97	45,98
RLR	213,89	220,89	2,94	3,04	53,97	51,97	204,90	225,89	2,74	2,55	53,97	49,98
AMM	231,88	229,89	3,07	2,29	75,96	57,97	227,89	241,88	2,85	2,38	75,96	64,97
AVM	223,89	234,88	2,84	2,43	65,97	64,97	232,88	240,88	2,71	2,21	64,97	68,97
AAC	209,90	0	2,55	0	55,97	0	213,89	196,90	2,56	1,63	55,97	46,98
DAA	178,91	197,90	3,72	2,67	63,97	59,97	187,91	190,91	3,80	2,72	61,97	54,97
EOB	247,88	257,87	2,26	3,09	73,96	64,97	0	259,87	0	2,25	0	61,96
ERC	231,88	227,89	2,93	2,27	63,97	43,98	227,89	239,88	2,95	2,19	59,97	39,98
APP	249,88	241,88	2,82	2,39	53,97	49,98	183,91	204,90	2,54	2,11	55,97	51,97
IOA	250,88	243,88	2,39	2,47	67,97	25,99	0	258,87	0	1,94	0	38,98
JME	250,88	244,88	2,74	1,84	57,97	52,97	203,90	209,90	2,63	1,73	53,97	51,97
JVSB	205,90	220,89	2,40	2,22	65,97	63,97	220,89	213,90	2,20	2,16	72,96	65,97
MAC	206,90	211,90	3,44	2,19	56,97	47,97	229,89	235,88	2,85	2,43	61,97	51,97
MDNZ	237,88	227,89	2,85	2,78	77,96	69,97	229,89	231,88	2,63	1,73	79,96	65,97
MJFM	195,90	195,90	3,95	3,05	67,97	59,97	202,90	197,90	3,23	2,53	60,97	52,97
MPF	239,88	230,89	2,47	2,30	64,98	61,97	247,87	237,88	2,26	2,04	59,97	55,97
NGC	201,90	199,90	3,40	2,49	57,97	67,97	207,90	205,90	2,70	2,46	59,97	55,97
RGP	221,89	215,89	2,66	2,79	54,97	55,97	224,89	233,89	2,34	2,19	63,98	55,97
SBS	257,87	251,87	2,72	2,39	74,96	59,97	247,88	240,88	2,47	1,92	71,96	55,97
AM	235,88	242,88	2,82	1,94	63,97	55,97	231,88	237,88	2,49	1,93	61,97	55,97
ESR	241,88	238,88	2,48	2,26	59,97	47,97	241,88	224,88	1,78	1,92	67,97	59,97

Tabla 12. Resultados individuales correspondientes a sacadas en fovea.

Sujeto	Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
CML	201,90	199,90	5,03	3,32	71,96	63,97	197,90	196,90	4,22	2,63	69,96	57,97
CMF	207,90	219,89	3,25	2,56	69,97	61,97	224,89	245,88	2,57	2,80	63,97	63,97
MMD	211,89	207,90	3,50	2,37	59,97	69,97	223,89	219,89	3,42	2,40	63,97	69,97
JJNB	196,95	199,90	3,07	2,57	57,97	59,97	191,90	199,90	2,72	2,15	58,97	53,97
GAAV	209,90	225,89	3,34	2,19	75,96	70,97	213,89	211,89	3,03	2,55	64,97	65,97
EIA	189,91	189,91	3,48	3,16	60,97	57,97	188,91	185,91	3,87	3,41	61,97	59,97
IMF	191,90	195,90	3,73	2,46	57,97	46,98	193,90	195,90	4,15	2,40	59,97	51,97
RLR	203,90	202,90	3,23	2,80	59,97	47,98	206,90	205,90	3,04	2,67	57,97	47,97
AMM	207,90	219,89	3,18	2,40	73,96	57,97	224,89	227,89	3,12	2,30	73,96	67,97
AVM	209,90	225,89	3,19	2,73	69,97	69,97	219,90	233,88	2,79	2,67	73,96	69,97
AAC	203,90	237,88	2,33	1,85	55,97	59,97	203,90	237,88	2,34	1,85	55,97	59,97
DAA	180,91	171,91	3,74	2,37	60,97	84,96	177,91	177,91	4,13	2,39	76,96	64,97
EOB	250,88	259,87	2,20	2,22	67,97	46,98	264,87	249,88	2,13	2,32	73,96	67,97
ERC	217,89	227,89	3,12	2,28	69,97	67,97	212,89	231,88	2,17	2,26	67,97	55,97
APP	213,89	221,89	3,01	2,24	59,97	48,98	197,90	180,91	2,66	1,98	59,97	53,97
IOA	201,90	246,88	2,41	2,73	57,97	43,99	199,90	217,89	1,63	1,92	47,98	48,98
JME	219,89	229,89	2,92	1,43	55,97	57,97	200,90	205,90	2,62	1,47	58,97	57,97
JVSB	207,90	210,89	2,29	2,02	71,96	61,97	207,90	232,88	2,11	2,01	81,96	38,98
MACM	189,91	199,90	3,61	2,89	67,97	57,97	217,89	217,89	3,07	2,27	63,97	53,97
MDNZ	211,89	223,89	2,89	1,38	83,96	47,98	205,90	215,89	2,71	2,18	78,96	51,97
MJFM	189,91	187,91	3,94	2,97	63,97	63,97	173,91	181,91	3,55	3,34	65,97	63,97
MPF	223,88	227,89	2,34	2,69	69,97	65,97	233,88	249,88	2,26	2,13	55,97	51,97
NGC	197,90	197,90	3,56	3,04	61,97	61,97	213,90	215,90	2,71	2,65	61,97	57,97
RGP	214,89	213,89	2,73	2,72	55,97	57,97	221,89	224,89	2,43	2,29	59,97	57,97
SBS	239,88	233,88	2,83	2,41	81,96	67,97	239,88	231,89	2,62	2,36	83,96	69,97
SBS	257,87	251,87	2,72	2,39	74,96	59,97	247,88	240,88	2,47	1,92	71,96	55,97
AM	209,90	253,84	2,62	1,82	53,97	62,97	219,89	229,89	2,54	1,89	61,97	53,97
ESR	211,89	214,89	2,45	2,31	61,97	54,97	191,90	183,95	2,31	2,03	61,97	50,97

Tabla 13. resultados individuales correspondientes a antisacadas en fóvea.

ii) Resultados mediana sacada y antisacada en la mácula.

Al igual que el análisis realizado para el punto 7.1, el punto 7.2 recoge los resultados obtenidos tras la realización de la prueba con 20 minutos de arco, lo que corresponde a la mácula en la retina. El análisis se ha realizado en visión fotópica y escotópica. Hemos estudiado la sacada y la antisacada.

En el análisis de la sacada hemos tenido que suprimir 10 puntos por errores en la medición de la sacada y 3 valores por errores en la medición de la antisacada. En las siguientes tablas 14,15 y 16 podemos ver los resultados. En la tabla 14 encontramos los intervalos de confianza para la visión en mácula tanto en la visión fotópica como escotópica. En las tablas 15 y 16 los resultados de cada participante en el estudio.

		FOTÓPICO	ESCOTÓPICO
		20	20
Latencia	<i>Horizontal</i>	(190,013 – 203,631)	(187,839 – 205,363)
	<i>Vertical</i>	(190,831 – 207,901)	(200,653 – 215,297)
Velocidad	<i>Horizontal</i>	(2,587 – 3,157)	(2,292 – 2,942)
	<i>Vertical</i>	(2,072 – 2,490)	(2,009 – 2,403)
Duración	<i>Horizontal</i>	(58,726 – 65,980)	(59,613 – 67,693)
	<i>Vertical</i>	(50,879 – 58,021)	(45,188 – 55,356)

Tabla 14. Intervalos de confianza al 95% de la visión en la mácula, tanto en visión fotópica como escotópica.

Sujeto	Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
CML	0	183,91	4,48	2,78	73,96	61,96	197,90	199,90	4,00	2,79	81,96	61,97
CMF	214,89	213,89	2,73	2,65	67,97	61,97	231,88	230,88	2,38	2,40	73,96	45,98
MMD	191,90	162,92	3,31	2,39	55,97	54,97	205,90	205,90	3,19	1,93	67,97	65,97
JJNB	177,91	177,91	2,76	2,43	59,97	55,97	191,90	203,90	2,54	1,72	60,97	53,97
GAAV	188,91	214,89	3,30	2,14	68,97	52,97	207,90	211,89	3,19	2,22	63,97	39,98
EIA	187,91	190,91	3,47	3,38	59,97	62,97	181,91	179,91	4,49	3,86	65,97	63,97
IMF	177,91	180,90	3,61	2,33	57,97	52,97	197,90	207,90	3,92	2,15	55,97	44,98
RLR	185,91	193,90	3,21	3,00	51,97	51,97	189,91	199,90	2,65	2,24	54,97	47,97
AMM	193,90	188,91	2,97	2,41	77,96	57,97	229,89	217,89	3,21	2,31	73,96	64,97
AVM	200,90	208,90	3,17	2,56	68,97	61,97	228,89	237,88	2,45	2,56	68,97	80,96
AAC	176,91	0	2,67	0	60,97	0	160,92	221,89	2,80	1,52	59,97	57,97
DAA	197,90	181,91	4,68	2,77	59,97	73,96	182,91	185,91	3,58	2,29	70,97	61,97
EOB	247,88	252,87	1,97	1,88	79,96	38,98	0	208,96	0	2,12	0	53,97
ERC	197,90	207,90	2,76	2,64	61,97	51,97	207,90	230,89	3,29	2,49	69,97	49,97
APP	213,89	199,90	2,84	1,67	65,97	45,98	165,92	180,91	3,13	2,37	53,97	54,97
IOA	196,90	0	2,18	0	61,97	0	195,90	207,90	0,89	2,46	61,97	17,99
JME	189,91	191,90	2,85	1,48	54,97	51,97	168,92	174,91	2,75	1,63	55,97	55,97
JVSB	189,91	223,89	2,21	1,88	63,97	44,98	190,91	214,89	2,26	2,04	71,96	57,97
MACM	210,90	209,90	3,40	2,66	63,97	49,97	197,90	215,90	3,11	2,34	65,97	49,97
MDNZ	216,89	223,89	2,81	1,84	77,96	69,97	201,90	209,90	2,67	2,00	85,96	63,97
MJFM	193,90	199,90	2,33	1,73	45,98	45,98	185,91	215,89	2,20	2,21	47,98	49,98
MPF	210,90	215,89	2,40	2,41	58,97	57,97	229,89	225,89	2,26	2,29	57,97	55,97
NGC	195,90	193,90	3,21	2,43	62,97	57,97	195,90	203,90	3,13	2,61	64,97	49,97
RGP	199,90	205,90	2,56	2,91	57,97	57,97	217,89	229,89	2,37	2,16	55,97	49,97
SBS	233,88	231,89	3,06	2,39	79,96	65,97	221,89	223,89	2,84	4,56	63,96	71,96
AM	205,90	173,91	2,44	2,18	43,98	59,97	200,90	219,89	2,80	1,84	65,97	55,97
ESR	207,90	217,89	2,32	1,83	59,97	49,97	235,88	188,91	2,38	1,77	63,97	59,97

Tabla 15. Resultados individuales correspondientes a sacadas en mácula.

Sujeto	Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
CML	201,90	204,90	4,71	3,24	71,96	59,97	194,90	195,90	3,75	3,00	72,96	63,97
CMF	215,89	224,89	3,03	2,58	63,97	56,97	228,89	235,88	2,65	2,25	57,97	51,97
MMD	199,90	193,90	3,31	2,31	57,97	69,97	209,90	199,90	3,43	1,89	61,97	55,97
JJNB	185,91	191,90	3,07	2,31	57,97	53,97	193,90	191,90	2,53	1,56	57,97	47,97
GAAV	189,91	193,90	3,07	1,90	71,96	47,98	203,90	219,89	2,94	1,47	62,97	37,98
EIA	187,91	183,91	3,55	2,98	59,97	61,97	177,91	185,91	4,13	3,77	65,97	61,97
IMF	191,90	200,90	4,00	2,57	55,97	49,97	186,91	200,90	3,67	2,02	53,97	39,98
RLR	191,90	197,90	3,00	2,73	53,97	47,97	199,90	199,90	2,50	2,42	51,97	47,97
AMM	213,89	228,89	3,01	2,22	77,96	51,97	237,88	231,85	3,08	2,52	69,97	61,97
AVM	215,89	221,89	2,84	2,37	61,97	58,97	218,89	233,88	2,59	2,45	71,96	59,97
AAC	199,90	195,90	2,68	1,40	54,97	24,99	199,90	195,90	2,68	1,40	54,97	48,98
DAA	173,91	179,91	3,69	2,21	61,97	49,97	175,91	181,91	3,46	2,59	59,97	53,97
EOB	247,88	252,87	1,97	1,88	79,96	38,98	0	208,90	0	2,12	0	53,97
EOB	224,89	221,89	2,27	1,99	83,96	45,98	221,89	223,89	2,14	1,68	65,97	57,97
ERC	193,90	208,90	3,03	2,97	63,97	48,98	203,90	220,89	3,21	2,29	65,97	41,98
APP	189,91	197,90	2,79	1,80	57,97	45,98	179,91	185,91	2,38	1,99	47,98	45,98
IOA	213,89	211,89	2,43	1,99	61,97	35,98	226,89	225,89	2,35	2,34	57,97	6,00
JME	207,90	211,89	2,70	1,78	54,97	51,97	187,91	188,91	3,13	1,92	57,97	51,97
JVSB	211,89	213,89	2,37	2,01	71,96	55,97	201,90	228,89	2,33	2,08	73,96	52,97
MACM	215,89	235,88	3,33	3,30	63,97	51,97	211,89	210,89	2,73	2,14	61,97	47,97
MDNZ	215,89	221,89	2,76	1,89	76,96	55,97	216,89	218,89	2,75	1,51	70,97	39,98
MJFM	193,90	200,90	3,13	2,52	59,97	47,98	185,91	197,90	3,00	2,30	59,97	55,97
MPF	227,89	230,89	2,46	2,51	58,97	55,97	237,88	239,88	2,24	2,49	55,97	65,97
NGC	203,90	209,90	3,07	3,05	61,97	51,97	201,90	207,90	2,98	2,67	57,97	55,97
RGP	209,90	207,90	2,56	2,82	55,97	55,97	216,89	229,89	2,45	2,18	57,97	45,98
SBS	229,89	233,88	2,84	2,03	77,96	59,97	245,88	247,88	2,54	1,94	71,96	63,97
AM	209,90	209,90	2,66	1,89	56,97	58,97	196,90	205,89	2,65	1,89	59,97	50,98
ESR	231,88	243,88	2,45	2,27	59,97	41,98	226,89	225,89	2,12	1,73	66,97	35,98

Tabla 16. Resultados individuales correspondientes a antisacadas en mácula.

iii. Resultados mediana sacada y antisacada en parafovea.

Al igual que el análisis realizado para los puntos 7.1 y 7.2, el punto 7.3 recoge los resultados obtenidos tras la realización de la prueba con 60 minutos de arco, lo que corresponde a la región parafoveal de la retina. El análisis se ha realizado en visión fotópica y escotópica. Hemos estudiado la sacada y la antisacada.

En el análisis de la sacada hemos tenido que suprimir 6 puntos por errores en la medición de la sacada y 0 valores por errores en la medición de la antisacada. En las siguientes tablas 17,18 y 19 podemos ver los resultados. En la tabla 17 encontramos los intervalos de confianza para la visión en la región parafoveal, tanto en la visión fotópica como escotópica. Y en las tablas 18 y 19 los resultados de cada participante en el estudio.

		FOTÓPICO	ESCOTÓPICO
		60	60
Latencia	<i>Horizontal</i>	(181,142 – 197,236)	(181,957 – 198,145)
	<i>Vertical</i>	(187,733 – 203,171)	(190,359 – 207,309)
Velocidad	<i>Horizontal</i>	(2,730 – 3,286)	(2,610 – 3,152)
	<i>Vertical</i>	(2,068 – 2,432)	(1,886 – 2,306)
Duración	<i>Horizontal</i>	(58,141 – 62,641)	(57,687 – 65,621)
	<i>Vertical</i>	(50,035 – 56,833)	(47,607 – 56,569)

Tabla 17. Intervalos de confianza al 95% de la visión en la región parafoveal, tanto en visión fotópica como escotópica.

Sujeto	Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
CML	197,90	203,90	4,85	3,01	71,96	59,97	188,91	185,91	4,25	3,16	69,97	57,97
CMF	189,91	199,90	2,94	2,59	63,97	55,97	197,90	231,88	2,77	2,31	59,97	39,98
MMD	181,91	182,91	3,65	1,76	61,97	48,98	199,90	187,91	3,85	1,86	61,97	61,97
JJNB	177,91	187,91	3,01	2,14	57,97	53,97	173,91	177,91	2,69	1,95	57,97	51,97
GAAV	175,91	195,90	3,13	1,96	55,97	51,97	193,90	195,90	3,06	1,35	65,97	39,98
EIA	169,92	167,92	3,83	3,30	59,97	59,97	169,92	175,91	4,03	3,41	61,97	61,97
IMF	169,92	183,91	4,33	2,65	59,97	43,98	178,91	188,91	3,51	1,88	54,97	47,97
RLR	178,91	177,91	2,99	2,74	55,97	47,97	185,91	191,90	2,63	2,35	55,97	49,98
AMM	213,89	229,89	3,23	2,11	63,97	77,97	229,89	243,88	3,50	2,27	73,96	63,96
AVM	203,90	201,90	3,03	2,43	61,97	63,97	195,90	204,90	2,49	2,59	77,97	89,68
AAC	149,92	0	2,48	0	51,97	0	153,92	0	2,39	0	53,97	0
DAA	171,91	174,91	3,77	2,52	59,97	53,97	173,91	177,91	4,30	2,46	65,97	55,97
EOB	230,88	223,89	2,44	1,77	52,97	43,98	217,89	214,89	2,15	1,64	69,97	56,97
ERC	199,90	209,90	2,83	2,21	63,97	54,97	200,90	199,90	2,83	2,25	65,97	52,97
APP	181,91	202,90	2,62	2,01	53,97	45,98	163,92	190,91	2,78	2,05	59,97	44,98
IOA	201,90	185,91	2,67	2,12	54,97	4,00	185,91	188,91	2,66	1,82	59,97	57,97
JME	193,90	199,90	2,49	1,66	61,97	47,98	176,91	173,91	3,11	1,86	59,97	47,97
JVSB	197,90	207,89	2,29	2,21	67,97	61,97	203,90	223,89	2,32	2,20	81,96	53,97
MACM	193,90	201,90	3,26	2,28	61,97	49,97	203,90	207,90	3,08	2,41	60,97	48,98
MDNZ	205,90	209,90	2,99	1,81	69,97	49,98	209,90	220,89	2,61	1,47	75,97	42,97
MJFM	177,91	185,91	3,60	2,53	65,98	53,97	184,91	191,90	2,89	2,30	57,97	47,98
MPF	223,89	215,89	2,44	2,37	61,97	59,97	221,89	223,89	2,25	2,31	40,98	54,97
NGC	191,90	191,90	3,07	2,35	59,97	50,97	185,91	193,90	3,12	2,61	64,97	49,98
RGP	199,90	201,90	2,71	2,80	57,97	57,97	203,90	218,90	2,51	1,93	51,97	51,97
SBS	226,89	231,88	2,81	2,09	72,96	61,97	233,88	226,89	2,64	2,27	69,97	57,97
AM	183,91	193,90	2,65	1,71	53,97	59,97	184,91	195,90	2,88	1,67	58,97	51,97
ESR	216,89	227,89	2,42	1,92	55,97	45,98	258,87	217,89	2,28	1,89	63,97	37,98

Tabla 18. resultados individuales correspondientes a sacadas parafoveales.

Sujeto	Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
CML	167,92	181,91	4,53	2,65	72,96	57,97	160,92	173,91	3,78	2,45	69,97	57,97
CMF	191,90	189,91	2,81	2,40	65,97	59,97	195,90	225,89	2,65	2,56	63,97	57,97
MMD	187,91	178,91	3,13	2,45	65,97	65,97	201,90	178,91	3,38	2,36	55,97	65,97
JJNB	163,92	171,91	2,86	2,24	57,97	57,97	174,91	179,91	2,77	1,83	61,97	54,97
GAAV	179,91	217,89	3,11	2,89	63,97	59,97	179,91	210,89	3,02	2,64	65,96	59,97
EIA	173,91	171,91	3,74	2,98	58,97	63,97	175,91	181,91	4,09	3,62	63,97	68,97
RLR	177,91	160,92	2,80	2,30	54,97	49,97	182,91	183,91	2,55	2,34	53,97	49,98
AMM	190,91	189,91	3,01	2,34	64,97	59,97	211,89	221,89	3,39	2,57	75,96	51,97
AVM	183,91	177,91	3,16	2,45	67,97	63,97	198,90	191,90	2,75	2,48	70,97	60,97
AAC	145,93	204,90	2,69	2,17	55,97	53,97	145,92	204,90	2,69	2,18	55,97	53,97
DAA	187,91	201,90	3,63	2,29	59,97	79,96	169,92	179,91	3,40	1,98	63,97	50,98
EOB	149,93	11,92	1,99	2,06	3,99	53,97	261,87	223,89	2,14	2,39	68,97	53,97
ERC	205,90	246,88	2,84	2,35	63,97	61,97	195,90	205,90	2,94	2,26	70,97	50,97
APP	181,91	209,90	2,77	1,80	61,97	53,97	195,90	198,90	3,07	2,15	63,97	55,97
OIA	167,92	168,92	2,13	2,88	53,97	42,98	133,93	246,88	2,40	2,55	63,96	47,97
JME	177,91	197,90	2,73	1,45	53,97	52,97	164,92	167,92	2,92	1,60	61,97	59,97
JVSB	179,91	183,91	2,31	2,05	69,97	49,98	207,90	222,89	2,16	2,59	79,97	53,97
MACM	185,91	190,90	3,37	2,55	60,97	58,97	190,91	203,90	3,18	2,43	62,97	51,97
MDNZ	186,91	203,90	2,88	1,71	82,96	47,98	191,90	207,90	2,66	2,01	81,96	60,97
MJFM	183,91	189,91	2,36	1,92	45,98	43,98	209,90	233,88	2,26	3,66	39,98	51,97
MPF	208,90	217,89	2,44	2,20	58,97	47,98	221,89	220,89	2,31	2,42	57,97	53,97
NGC	185,91	199,90	2,87	2,99	57,97	57,97	173,91	197,90	3,47	2,25	68,97	57,97
RGP	197,90	197,90	2,67	2,47	57,97	55,97	199,90	211,89	2,46	2,34	53,97	51,97
SBS	219,89	229,89	3,31	2,47	73,96	71,96	229,89	211,89	2,70	5,11	65,96	73,96
AM	159,92	199,90	2,78	2,00	55,97	61,97	173,91	186,91	3,03	1,61	58,97	54,97
ESR	187,91	211,89	2,50	2,09	65,97	43,98	223,89	236,88	2,20	2,10	69,97	55,97

Tabla 19. resultados individuales correspondientes a antisacadas parafoveales.

iv. Variaciones con respecto a sujetos patológicos.

En este apartado buscamos comparar de manera breve y visualmente la mediana de los sujetos que han cumplido los criterios de inclusión del estudio, con los que han sido descartados para el estudio por alguna patología previa. En la primera tabla, denominada como tabla 20, aparecen los valores que corresponde a 10, 20 y 60 minutos de arco para todos los sujetos, sería la media sin desviación estándar ni intervalos de confianza, de cada unos de los valores del estudio. En la segunda tabla, la que aparece denominada como tabla 21 aparece el valor medio de los tres sujetos, del mismo modo sin desviación estándar ni intervalo de confianza.

Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
219,59	222,28	3,12	2,52	63,47	55,76	215,08	222,35	2,96	2,24	63,33	55,68
197,90	201,13	2,99	2,38	63,39	55,61	198,55	209,32	2,89	2,28	64,88	54,22
190,90	197,60	3,11	2,32	60,83	52,19	191,78	200,55	2,99	2,19	62,97	53,61

Tabla 20. Medias de las sacadas que corresponden a fóvea de los sujetos sanos.

Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
245,21	244,54	2,67	2,20	66,30	54,64	240,55	234,55	2,25	1,92	67,30	55,97
215,89	207,90	2,60	2,13	61,30	58,64	219,56	210,90	2,67	2,72	64,63	62,63
209,23	217,89	2,63	1,91	60,97	55,97	225,89	213,56	2,60	1,94	64,30	49,31

Tabla 21. Medias de las sacadas que corresponden a fóvea de los sujetos no sanos.

v. **Valores normales en una población sana.**

Con los datos obtenidos por los sujetos de la muestra, se obtiene la correspondiente latencia media, velocidad y duración de una sacada. Tanto en visión fotópica como en visión escotópica. A través del estadístico t de Student con 23 grados de libertad se obtiene un intervalo de confianza del 95% ($p < 0,05$) que asegura que la media de la población se encuentra en el intervalo representado en la tablas 23 y 24.

FOTÓPICO				
		10	20	60
Latencia	<i>Horizontal</i>	(209,309 – 226,433)	(190,013 – 203,631)	(181,142 – 197,236)
	<i>Vertical</i>	(213, 831 – 228,245)	(190,831 – 207,901)	(187,733 – 203,171)
Velocidad	<i>Horizontal</i>	(2,750 – 3,278)	(2,587 – 3,157)	(2,730 – 3,286)
	<i>Vertical</i>	(2,295 – 2,627)	(2,072 – 2,490)	(2,068 – 2,432)
Duración	<i>Horizontal</i>	(59,570 – 65,826)	(58,726 – 65,980)	(58,141 – 62,641)
	<i>Vertical</i>	(49,375 – 57,639)	(50,879 – 58,021)	(50,035 – 56,833)

Tabla 22. Intervalos de confianza en visión fotópica.

ESCOTÓPICO				
		10	20	60
Latencia	<i>Horizontal</i>	(206,378 – 221,138)	(187,839 – 205,363)	(181,957 – 198,145)
	<i>Vertical</i>	(212, 054 – 229,254)	(200,653 – 215,297)	(190,359 – 207,309)
Velocidad	<i>Horizontal</i>	(2,615 – 3,119)	(2,292 – 2,942)	(2,610 – 3,152)
	<i>Vertical</i>	(1,995 – 2,357)	(2,009 – 2,403)	(1,886 – 2,306)
Duración	<i>Horizontal</i>	(62,350 – 65,796)	(59,613 – 67,693)	(57,687 – 65,621)
	<i>Vertical</i>	(50,763 – 58,053)	(45,188 – 55,356)	(47,607 – 56,569)

Tabla 23. Intervalos de confianza en visión escotópica.

Con los valores de amplitud obtenidos en los diferentes puntos del espacio, tanto en el eje horizontal como en el eje vertical construimos unas líneas de isovoltaje que nos permiten saber el voltaje del sujeto según el punto del espacio al que se encuentra mirando. De esta forma podemos transformar voltaje y grados a nuestra conveniencia.

Con el análisis pormenorizado de la latencia de la sacada, para los diferentes tamaños de ángulo subtendido sobre la retina, tanto para visión fotópica como escotópica podemos obtener un intervalo de confianza, que garantice un tiempo de sacada generalizado a todas las secuencias de la vida cotidiana.

La latencia visual a niveles fotópicos está comprendida entre (181.142 - 226.433) en el eje horizontal, y entre (187.733 - 228.245) en el eje vertical ($p < 0.05$). La visión escotópica está comprendida entre (181.957 - 221.138) en el eje horizontal, y entre (190.359 - 229.254) en el eje vertical ($p < 0.05$).

Se observa un aumento leve de los valores de velocidad en visión escotópica, lo que se correlaciona bastante bien con la dificultad de localizar un objeto con niveles bajos de luz, aunque el sistema de visión minimiza esta dificultad, ya que los valores no sufren grandes cambios, ya que en ningún momento son mayores del 5%. También está claro que los objetos subtendiendo un ángulo mayor estimulan un mayor número de fotorreceptores en la retina y son identificados por el ojo a mayor velocidad.

Descomponiendo los datos en eje horizontal y vertical, podemos apreciar que la latencia en el eje horizontal es siempre menor que en el eje vertical. Lo que a priori significa que la propia anatomía del ojo influye en la respuesta a diferentes estímulos, siendo esta respuesta más rápida en el plano horizontal. La explicación la podemos encontrar en que en el eje horizontal el ojo no encuentra la limitación del párpado, es decir, cuando movemos el globo ocular horizontalmente no hay necesidad de modificar la apertura del párpado mientras que los movimientos en el eje vertical implican una mayor coordinación neuromotora para fijar un punto en la retina, tal vez este hecho anatómico crea la diferencia entre los valores obtenidos en ambas direcciones.

Estos valores de latencia coinciden con los presentados por Jennifer H. Darrin (2001) en la Universidad de Glasgow en su estudio "Análisis de la dependencia de la latencia sacádica en la posición objetivo y las características diana en sujetos humanos", donde los valores están entre ($182,8 \pm 1,3$ y $227 \pm 4,1$ ms) publicado en BMC Neuroscience.

En los datos referentes a la velocidad máxima obtenida en los sujetos del estudio, obtenemos valores entre (2.587 - 3.286) grados / segundo en el eje horizontal, y (2.068 - 2.627) en el eje vertical para la visión fotópica. Valores entre (2.292 - 3.152) en el eje horizontal y entre (1.896 - 2.403) en el eje vertical para la visión escotópica. Analizando los resultados observamos una vez más que la velocidad máxima alcanzada por la sacada es mayor en el eje horizontal que en el eje vertical y al mismo tiempo también es mayor en la visión fotópica.

En las tablas 25 y 26 se representan los valores de amplitud en diferentes puntos de la pantalla, tanto en el eje horizontal como vertical. El signo negativo utilizado es una decisión matemática, que nos permite expresar la dirección del movimiento de arriba hacia abajo y de izquierda a derecha. Con los valores absolutos representamos una imagen de iso-amplitud que muestra las descargas eléctricas producidas en las diferentes posiciones de vista que dibujan un horóptero eléctrico del campo de visión humano. Las amplitudes cambian de la misma manera que la sacada se aleja de las posiciones primarias obteniendo valores máximos en posiciones extremas.

EJE HORIZONTAL

	-15	-10	-5	0	5	10	15
-20	-284,574955	-296,77156	-335,007627	-352,51156	-356,671827	-341,231567	-338,9657
-15	-253,774438	-252,282689	-249,471809	-302,498422	-257,258573	-252,6652	-266,014111
-10	-136,442138	-166,824436	-164,806389	-166,63735	-189,957944	-167,205367	-196,687514
-5	-119,57963	-108,95642	-89,9130157	-133,29727	-109,697519	-83,0570975	-110,60167
0	0	0	0	0	0	0	0
5	119,114528	91,4960175	100,844014	121,416309	103,869873	82,9687576	53,5107956
10	144,323449	158,020577	154,605476	198,599707	190,57689	187,696191	156,175132
15	219,920417	227,577881	230,453369	269,033822	272,78365	267,177802	248,538778
20	239,831414	285,624572	310,606763	345,238536	350,30837	337,82201	303,2909

Tabla 24. Valores medios de los sujetos en los diferentes puntos analizados para el eje horizontal.

EJE VERTICAL

	-15	-10	-5	0	5	10	15
-20	-144,09352	-81,886475	-16,187429	0	79,6865768	159,050903	236,571774
-15	-139,67557	-114,14995	-46,663086	0	95,5075141	150,393941	227,950256
-10	-165,317	-131,244	-44,663086	0	71,8714104	164,810703	207,90065
-5	-170,20623	-114,9675	-57,801601	0	133,440269	214,204386	249,288276
0	-167,20935	-133,29228	-72,474625	0	113,844444	178,846304	247,720506
5	-143,90681	-128,24146	-90,054932	0	81,8841231	172,935659	218,605455
10	-146,51685	-113,32727	-80,642253	0	143,248344	190,071709	265,669864
15	-147,51917	-127,33541	-63,913249	0	115,481146	179,090296	258,032152
20	-118,13116	-111,54895	-72,893717	0	112,406505	200,477485	223,432503
-20	-144,09352	-81,886475	-16,187429	0	79,6865768	159,050903	236,571774

Tabla 25. Valores medios de los sujetos en los diferentes puntos analizados para el eje horizontal.

8. Discusión.

Pese a la importancia que tienen los movimientos sacádicos para la visión, no se han realizado muchos estudios sistemáticos de los mismos en población normal, el estudio presentado por Jennifer H. Darrien en la Universidad de Glasgow “An analysis of the dependence of saccadic latency on target position and target characteristics in human subjects” con unos valores entre 182.8 ± 1.3 y 227 ± 4.1 ms y publicado en BMC Neuroscience. Pero no existen protocolos sencillos para su estudio y no disponemos de datos de su posible alteración en diferentes patologías neurológicas, por lo que lo que el principal objetivo del presente trabajo es el desarrollo y validación de una nueva metodología para el estudio de los movimientos sacádicos.

Tenemos que esperar hasta el año 1970 para que en la revista Neurology salga publicado un artículo que relacione los movimientos sacádicos con una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), concretamente el equipo formado por Jones GM y de Jong D con el análisis cuantitativo de los movimientos sacádicos en la enfermedad de Parkinson. Esto llevó a los investigadores a pensar que el examen de dichos movimientos, podría convertirse en una herramienta útil para mejorar el conocimiento de la base neuronal subyacente como podemos ver en el artículo publicado en 1972 por Feinstein R y Williams WJ en la revista Vision Res. buscando la interacción de los movimientos oculares con el sistema ocular. La ejecución del movimiento oculomotor en condiciones normales, como las variaciones que sufriría en las diferentes enfermedades específicas del SNC.

Seis músculos oculares adicionales en cada ojo, son los efectores de los movimientos de los globos oculares y controlan las tareas oculomotoras. Los impulsos nerviosos se transmiten a través de los pares craneales III, IV y VI, que son conducidos desde el tronco cerebral a la región de acción de dichos nervios.

Estos movimientos oculares están influenciados por diferentes sistemas de control neuronal como el sistema vestibular-ocular, el sistema optocinético, o los ganglios basales entre otros. Los trastornos en este sistema de visión compleja pueden venir por diversas enfermedades, en la exploración neurológica, podemos evidenciar diferentes alteraciones en es movimiento, como son el nistagmo vertical o el nistagmo horizontal, aunque podemos encontrar algunos más complejos, como el bobbing ocular o el mioclonus ocular, en todas estas presentaciones anómalas de los movimientos oculares subyacen patologías del SNC.

También las enfermedades difusas o multifocales del SNC puede presentar alteraciones oculomotoras, como pueden ser las lesiones vasculares que según afecten a un área u otra pueden expresarse como movimientos oculares característicos, aún no bien definidos. Así encontraremos diferencias en el nistagmo según la lesión vascular afecte al tálamo, al mesencéfalo o a la protuberancia, ya que pueden presentar procesos síndromicos más complejos. Las lesiones tumorales, las lesiones desmielinizantes o las lesiones en los ganglios basales, también conocidas como Síndromes rígidos-acinéticos y la enfermedad denominada Corea de Huntington, podrían beneficiarse de estos estudios más detallados de los movimientos oculares.

En el presente estudio hemos desarrollado un método de análisis cuantitativo y cualitativo de la motilidad ocular, con el fin de determinar el movimiento ocular voluntario, que también se denomina sacádico. Estos resultados cuantitativos permiten reducir el análisis subjetivo que debe realizar el médico general y en neurólogo en especial para entender la expresión ocular de las vías ópticas.

Los resultados obtenidos nos permiten establecer con mayor precisión que en estudios anteriores los rangos en los diferentes parámetros estudiados, sin embargo aceptamos que nuestra investigación es limitada por el número de pacientes incluidos y aún tenemos que explorar aquellos parámetros que podrían contribuir a diferenciar algunas de las patologías mencionadas anteriormente, para ello debemos estudiar los micro movimientos relacionados con la fijación ocular, derivaciones, micro sacadas o temblores teniendo en cuenta las variables utilizadas en nuestro método.

Para obtener valores representativos de la población sana en este estudio seleccionamos un total de 27 sujetos. 24 sujetos cumplieron con todos los criterios de inclusión, y 3 sujetos no cumplieron los criterios de inclusión, por presentar diferentes patologías relacionadas con el sistema nervioso central (esclerosis múltiple, epilepsia, alteración de la focalización). Aunque hicieron las pruebas, no fueron incluidos en los estudios de población sana, sin embargo si que aportan datos muy interesantes para futuros estudios utilizando esta misma metodología y pacientes con diferentes enfermedades neurológicas. En este contexto, cuando comparamos los valores promedio de los sujetos sanos con los sujetos que no cumplían los criterios de inclusión por alguna enfermedad neurológica encontramos las diferencias que se presentan en las Tablas 26 y 27 y se cuantifican en la Tabla 28.

Cualidad de la sacada	Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
10° arco	219,59	222,28	3,12	2,52	63,47	55,76	215,08	222,35	2,96	2,24	63,33	55,68
20° arco	197,90	201,13	2,99	2,38	63,39	55,61	198,55	209,32	2,89	2,28	64,88	54,22
60° arco	190,90	197,60	3,11	2,32	60,83	52,19	191,78	200,55	2,99	2,19	62,97	53,61

Tabla 26. Medias de las sacadas que corresponden a fóvea de los sujetos sanos.

Cualidad de la sacada	Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
10° arco	245,21	244,54	2,67	2,20	66,30	54,64	240,55	234,55	2,25	1,92	67,30	55,97
20° arco	215,89	207,90	2,60	2,13	61,30	58,64	219,56	210,90	2,67	2,72	64,63	62,63
60° arco	209,23	217,89	2,63	1,91	60,97	55,97	225,89	213,56	2,60	1,94	64,30	49,31

Tabla 27. Medias de las sacadas que corresponden a fovea de los sujetos no sanos.

Cualidad de la sacada	Lhf	Lvf	Vhf	Vvf	Dhf	Dvf	Lhe	Lve	Vhe	Vve	Dhe	Dve
10° arco	11,66	10,01	16,85	14,55	4,46	2,05	11,84	5,49	31,56	16,67	6,27	0,52
20° arco	9,09	3,37	15	11,74	3,41	5,45	10,58	0,75	8,24	19,30	0,39	15,51
60° arco	9,60	10,27	18,25	21,47	0,23	7,24	17,79	6,49	15	12,89	2,11	8,72
Media	10,12	7,88	16,70	15,92	2,70	4,91	13,40	4,24	18,27	16,29	2,92	8,25

Tabla 28. % de variación entre los sujetos sanos y los sujetos patológicos en las diferentes cualidades de la sacada.

Por otro lado, nuestros resultados ponen de manifiesto que el valor más sensible de medida y el más utilizado para caracterizar a la sacada es la latencia y demuestran que la percepción es más rápida y con mejor respuesta en condiciones fotópicas, aunque las diferencias no son demasiado grandes con respecto a la visión escotópica (ver tabla 29).

	Latencia Horizontal	Letencia Vertical	Velocidad Horizontal	Velocidad Vertical	Duración Horizontal	Duración Vertical
10' arco fotópico	219,59	222,28	3,12	2,52	63,47	55,76
10' arco escotópico	215,08	222,35	2,96	2,24	63,33	55,68
% Variación	2,10	0,32	5,41	12,5	0,22	0,15
20' arco fotópico	197,90	201,13	2,99	2,38	63,39	55,61
20' arco escotópico	198,55	209,32	2,89	2,28	64,88	54,22
% Variación	0,32	4,07	3,46	4,39	2,35	2,56
60' arco fotópico	190,90	197,60	3,11	2,32	60,83	52,19
60' arco escotópico	191,78	200,55	2,99	2,19	62,97	53,61
% Variación	0,46	1,49	4,01	5,93	3,52	2,72

Tabla 29. Comparación de los diferentes valores obtenidos para la visión fotópica y escotópica. Expresando el porcentaje de variación de dichos valores.

Estos valores de latencia coinciden con los presentados por Jennifer H. Darrien (2001) en la Universidad de Glasgow en su estudio "Análisis de la dependencia de la latencia sacádica en la posición objetivo y las características diana en sujetos humanos", donde los valores están entre $(182,8 \pm 1,3$ y $227 \pm 4,1$ ms) y confirman la validez de nuestra aproximación. Sin embargo somos conscientes nuestro estudio abarca solo a una población libre de enfermedades neurológicas de adultos y por tanto presenta algunos sesgos. En este contexto sabemos que no son aplicables a una población ni menor de 18 años ni mayor de 65 años por lo que nos limita a la hora del estudio de enfermedades neurológicas que son más prevalentes en mayores de 65 años.

Entendemos todo esto como un paso más para desarrollar estándares para el estudio y cuantificación de los movimientos sacádicos. En este contexto hemos de destacar que nuestro protocolo permite cuantificar las características de las sacadas en condiciones de visión fotópica y escotópica, y que también permite evaluar posibles diferencias en relación con el tamaño de los objetos. Además, también permite evidenciar, de una forma sencilla las diferencias que existen entre las sacadas del eje horizontal y del eje vertical.

Finalmente y aunque no hemos podido obtener diferencias estadísticas entre los sujetos normales y pacientes con diferentes patologías, hemos comprobado como 3 pacientes con enfermedades neurológicas presentan valores fuera del intervalo de confianza de normalidad encontrado en la población control. En cualquier caso somos conscientes que es necesario incluir más pacientes para confirmar estos resultados. Todo ello justifica nuestro deseo de continuar trabajando en esta línea de investigación y realizar nuevos estudios con grupos seleccionados de pacientes con diferentes patologías del SNC..

9. Conclusiones.

1. Aunque el número de estudios de investigación relacionados con diferentes aspectos de los movimientos sacádicos ha aumentado significativamente en los últimos años, y todos los autores coinciden en valorar su importancia para el diagnóstico y seguimiento de un gran número de patologías neurológicas, esta es una técnica que todavía no se realiza de manera sistemática en entornos clínicos.
2. El protocolo para la cuantificación de los movimientos sacádicos que proponemos en esta Tesis, puede ser aplicado de una forma sencilla en entornos clínicos.
3. Existen diferencias significativas en los movimientos sacádicos en condiciones de visión fotópica y visión escotópica, de manera que se produce una respuesta más rápida en condiciones de visión fotópica.
4. El valor más sensible y más utilizado para caracterizar las sacadas es la latencia.
5. Cuando el objeto es mayor la fijación se alcanza en la fóvea más rápido que cuando el objeto es más pequeño, tanto en la visión escotópica como en la visión fotópica.
6. Existen diferencias significativas en los parámetros de las sacadas del eje a nivel del eje horizontal y del eje vertical. La latencia en el eje horizontal es siempre menor que en el eje vertical.
7. Nuestros datos preliminares sugieren que el protocolo presentado en esta Tesis es capaz de detectar alteraciones significativas en distintas patologías neurológicas, aunque todavía son necesarios más estudios en este contexto.

10. Bibliografía.

- (1) Carpenter RHS. Eye movements. Londres: Mac-millan 1991.
- (2) Pons AM, Martínez FM. Fundamentos de visión binocular. Valencia: Universidad de Valencia 2004.
- (3) Young LR, Sheena D. Eye-movement measurement techniques. Am Psychol 1975; 30: 315- 330.
- (4) Smyrnis N. Metric issues in the study of eye movements in psychiatry. Brain Cogn 2008; 68: 341-358.
- (5) L. Gila¹, A. Villanueva², R. Cabeza An. Fisiopatología y técnicas de registro de los movimientos oculares Physiopathology and recording techniques of ocular movements. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (Supl. 3): 9-26.
- (6) Scudder CA, Kaneko CS, Fuchs AF (2002) The brainstem burst generator for saccadic eye movements: a modern synthesis. Exp Brain Res 142:439-462.
- (7) Büttner-Ennever JA, (1998) Present Concepts of oculomotor organization. Rev Oculomot Res 2:3-32.
- (8) Carpenter MB, Pereira AB, Guha M (1992) Immunocytochemistry of oculomotor afferents in the squirrel Money (saimiri sciureus). J Hirnforsch 33:151-167.
- (9) Spencer RF, Wenthold RJ, Baker R (1989) Evidence for glycine as an inhibitory neurotransmitter of vestibular, reticular, and prepositus hypoglossi neurons that Project to the cat abducens nuleus. J Neurosci 9:2718-2736.

- (10) Wang SF, Spencer RF (1996) Spatial organization of promotor neurons related to vertical upward and downward saccadic eye movemets in the rostral interstitial nucleus pf the medial longitudinal fasciculus (riMLF) in the cat. *J Comp Neurol* 366:163-180.
- (11) Wang SF, Spencer RF (1996) Morphology and somadendritic distribution of synaptic endings from the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus (riMLF) on motoneurons in the oculomotor and trochlear nuclei in the cat. *J Comp Neurol* 366:149-162.
- (12) Pierrot-Deseilligny CH, Chain F, Gray F, Serdaru M, Escourelle R, Lhermitte F (1982) Parinaud´d syndrome: electro-oculographic and anatomical analysys of six vascular cases with deductions about vertical gaze organization in the promotor structures. *Brain* 105:667-696.
- (13) Büttner-Ennever JA, Cohen B, Pause M, fries W (1988) Raphe nucleus of the Pons containing omnipause neurons of the oculomotr system in the monkey, and its homologue in man. *J Comp Neurol* 267:307-321.
- (14) Horn AK, Büttner-Ennever JA, Wahle P, Reichenberger I (1994) Neurotransmitter profile of saccadic omnipause neurons in nucleus raphe interpositus. *J Neurosci* 14:2032-2046.
- (15) May PJ (2005) The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Progr Brain Res* 151:321-378.
- (16) Cynader M, Berman N (1972) Receptive-field organization of monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* 35:187-201.
- (17) Hubel DH, LeVay S, Wiesel TN (1975) Mode of termination of retinotectal fibers in macaque monkey: an autoradiography study. *Brain Res* 96:25-40.

- (18) Pollack JG, Hickey TL (1979) The distribution of retino-collicular axon terminals in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 185:587-602.
- (19) Tigges J, Tigges M (1981) Distribution of retinofugal and corticofugal axon terminals in the superior colliculus of squirrel monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20:149-158.
- (20) Wilson ME, Toyne MJ (1970) Retino-tectal and cortico-tectal projections in *Macaca mulatta*. *Brain Res* 24:395-406.
- (21) Calkins DJ, Tsukamoto Y, Sterling P (1998) Microcircuitry and mosaics of a blue-yellow ganglion cell in the primate retina. *J Neurosci* 18:3373-3385.
- (22) Fries W, Distel H (1982) Large layer VI neurons of monkey striate cortex (Meynert cells) Project to superior colliculus. *Proc R Soc Lond B Sci* 219:53-59.
- (23) Fries W, Keizer K, Kuypers HJGM (1985) Large layer VI cells in macaque striate cortex (Meynert cells) Project to both superior colliculus and prestriate area MT. *Exp Brain Res* 58: 613-616.
- (24) Collins CE, Lyon DC, Kaas JH (2005) Distribution across cortical areas of neurons projecting to the superior colliculus in new World monkeys.
- (25) Fries W (1990) Pontine projection from striate and prestriate visual cortex in the macaque monkey: an anterograde study. *Vis Neurosci* 4:205-216.
- (26) Lock TM, Baizer JS, Bender DB (2003) Distribution of corticotectal cells in macaque. *Exp Brain Res* 151:455-470.
- (27) Maioli MG, Domeniconi R, Squatrito S, Riva Sanseverino E (1992) Projections from cortical visual areas of the superior temporal sulcus to the superior colliculus, in macaque monkeys. *Arch Ital Biol* 130:157-166.

- (28) Winberg M, Westman, Blomqvist A (1987) Somatosensory projection to the mesencephalon: an anatomic study of the monkey. *J Comp Neurol* 264:91-117.
- (29) Meredith Ma, Clemo HR, Stein BE (1991) Somatotopic component of the multisensory map in the deep laminae of the cat superior colliculus. *J Comp Neurol* 312:353-370.
- (30) Middlebrooks JC, Knudsen EI (1984) A neural code for auditory space in the cat's superior colliculus. *J Neurosci* 4:2621-2634.
- (31) Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R (2000) Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements, *Physiol Rev* 80:953-978.
- (32) Harting JK, Hall WC, Diamond IT, Martin GF (1973) Anterograde degeneration study of the superior colliculus in *Tupia glis*: evidence for a subdivisión between superficial and deep layers. *J Comp Neurol* 148:361-386.
- (33) Harting JK, Huerta MF, Frankfurter AJ, Strominger NL, Royce GJ (1980) Ascending pathways from the monkeys superior colliculus: an autoradiographic análisis. *J Comp Neurol* 192: 853-882.
- (34) Scudder CA, Moschovakis AK, Karabelas AB, Highstein SM (1996) Anatomy and physiology of saccadic longlead burst neurons recorded in the alert squirrel monkey. I Descending projections from the mesencephalon. *J Neurophysiol*.
- (35) Scudder CA, Moschovakis AK, Karabelas AB, Highstein SM (1996) anatomy and physiology of saccadic long'lead burst neurons recorded in the alert squirrel monkey. II. Pontine neurons. *J Neurophysiol* 76:353-370.

- (36) Giolli RA, Blanks RH, Lui F (2005) The accessory optic system: Basic organization with an update on connectivity, neurochemistry, and function. *Prog Brain Res* 151:407-440.
- (37) Lynch JC, Tian JR (2005) Cortico-cortical Networks and cortico-subcortical loops for the higher control of eye movements. *Prog Brain res* 151:461-501.
- (38) Urtubia VC. *Neurobiología de la Visión*. Barcelona, Edicions UPC, 1997. ISBN: 84- 8301-356-8.
- (39) ISCEV guido visual electrodiagnostic procedures. Anthony G. Robson, Josefin Nilsson, Shiyong Li, Subhadra Jalali, Anne B. Fulton, Alma Patrizia Tormene, Graham E. Holder, Scott E. Brodie.
- (40) Tratamiento digital de señales electrooculográficas, aplicado al soporte en el diagnóstico de la esquizofrenia. Nelson E. León, Dario J. Delgado, Royer F. Ricaurte, Alfonso Mendoza, Henry Argüello. *Memorias STSIVA 2008 Tomo I* 142-145.
- (41) Short help on Parks-McClellan design of FIR Low Pass Filters using Matlab. Purdue University: ECE438- Digital Signal Processing with Applications.
- (42) Asociación entre la alteración de los movimientos oculares sacádicos y la esquizofrenia. Un estudio de casos y controles. Alexander Pinzón Amado/Nelson Enrique León Martínez/Mónica Janeth Blanco Díaz. *Revista colombiana de psiquiatría*, año/vol. XXXVI, número 004. Asociación Colombiana de Psiquiatría. Bogotá, Colombia pp.628-642.
- (43) [Wavelet Toolbox 4.5] <http://www.mathworks.com/products/wavelet/>.

- (44) User Manual Synamps 2TM. Copyright 2003 Compumedics Neuroscan. Document Number 8065, Revisión A.
- (45) Review: The Code of Hammurabi, J. Dyneley Prince, The American Journal of Theology Vol. 8, No. 3 (Jul., 1904), pp. 601–609 Published by: The University of Chicago Press Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/3153895>.
- (46) Iconographic Evidence for Some Mesopotamian Cult Statues, Dominique Collon, Die Welt der Götterbilder, Edited by Groneberg, Brigitte; , Spieckermann, Hermann; , and Weiershäuser, Frauke, Berlin, New York (Walter de Gruyter) 2007 Pages 57–84.
- (47) "The Code of Hammurabi," The History Guide, 3 August 2009, Retrieved on 2 November 2011.
- (48) Ludwig Christian Stern (1875). Ebers G, ed. Papyros Ebers: Das hermetische Buch über die Arzneimittel der alten Ägypter in hieratischer Schrift, herausgegeben mit Inhaltsangabe und Einleitung versehen von Georg Ebers, mit Hieroglyphisch-Lateinischem Glossar von Ludwig Stern, mit Unterstützung des Königlich Sächsischen Cultusministerium (in German) 2 (1 ed.). Leipzig: W. Englemann. Retrieved 2010-09-18.
- (49) Albert S. Lyons, M.D., F.A.C.S., R. Joseph Petrucelli, II, M.D., Medicine: An Illustrated History, pp. 187, 192.
- (50) A further account of his philosophical opinions may be found in Gilles Ménage's Notes to Diogenes Laertius, viii. 83, p. 387; Le Clerc, Hist. de la Med.; Alphonsus Ciacconius ap. Fabric. Biblioth. Graec. vol. xiii. p. 48, ed. vet.; Sprengel, Hist. de la Med. vol. i. p. 239; C. G. Kühn, De Philosoph. ante Hippocr. Medicinae Cultor. Lips. 1781, 4to., reprinted in Ackermann's Opusc. ad Histor. Medic. Pertinentia, Norimb. 1797, 8vo., and in Kühn's Opusc. Acad. Med. et Philol. Lips. 1827-8, 2 vols. 8vo.; Isensee, Gesch. der Medicin.

- (51) Laín Estralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Ed. Masson; 1978. p. 62.
- (52) Lindberg, David C. (1976), Theories of Vision from al-Kindi to Kepler, University of Chicago Press, Chicago, ISBN 0-226-48234-0, OCLC 1676198 185636643.
- (53) Alistair Sooke, The Daily Telegraph, 28 July 2013, Online, accessed 29 July 2013.
- (54) Kenneth D. Keele, Leonardo da Vinci's Influence on Renaissance Anatomy. (1964).
- (55) Bousser, M. G. (2008). "Some translations in vascular neurology. The Johann Jacob Wepfer Award 2008". Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 26 (3): 328–334. doi:10.1159/000151589. ISSN 1015-9770. PMID 18724046.
- (56) Wepfer J. Historiae apoplepticorum. 1658. English translation from Bagvili's Practice of Physik, London 1704; cited in Major RH. Classic descriptions of disease, 3rd ed, Illinois: Charles C Thomas, 1945:474-7.
- (57) Orandi, D. Bibliografía delle opera di Francesco Redi. Reggio Emilia, 1941.
- (58) Piccolino M, Bresadola M. Drawing a spark from darkness: John Walsh and electric fish. Volume 25, Issue, p51-57, 1 January 2002.
- (59) Galvani L. De viribus electricitatis in motu musculari commentaries. 1791.
- (60) Vorläufiger Bericht über die Fortpflanzungs-Geschwindigkeit der Nervenreizung. In: Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin. Jg. 1850, Veit & Comp., Berlin 1850, S. 71-73. MPIWG Berlin.

- (61) Helmholtz H (1866) Handbuch der physiologischen Optik , Voss: Hamburgo.
- (62) Volkmann AW: Die Hämodynamik nach Versuchen. Leipzig: Breitkopf und Härtel, 1850.
- (63) A.W Volkmann Die Stereoskopischen Erscheinungen. Journal of Graefes Archives in Ophthalmology, 2 (1859), pp. 1–100.
- (64) Catálogo del Museo de la Psicología Experimental en Argentina, Dr. Horacio G. Piñero, Secretaría de Extensión, Cultura y Bienestar Universitario de la Facultad de Psicología – Universidad de Buenos Aires. 2011.
- (65) Rothsuh KE: Geschichte der Physiologie, p.133, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag, 1953.
- (66) Erdmann B & R de Dodge (1898) Psychologische Untersuchung über das Lesen auf experimenteller Grundlage , Niemeyer: Halle.
- (67) Javal, E. (1878) "Essai sur la physiologie de la conferencia", enAnnales d'oculistique 80, 61-73.
- (68) Lamare, M. (1893) Mouvements Des des yeux colgantes la lecture,Comptes rendus de la société française d'Ophthalmologie , 35-64.
- (69) Delabarre E.B. (1898) A method of recording eye-movements, Psychological Review 8, 572–74.
- (70) Gotch F. The submaximal electrical response of nerve to a single stimulus. J. Physiol., 28: 395-416, 1902.

- (71) Eindhoven W. Jolly W. A. The form and magnitude of the electrical response of the eye to stimulation by Light at various intensities. *Experimental Physiology* 10 Jan 1908.
- (72) Schott E (1922) die Über Registrierung des nistagmo und anderer Augenbewegungen vermittels des Saitengalvanometers, *Deutsches Archiv für Medizin Klinisches* 140, 79-90.
- (73) Westheimer G. Mechanism of saccadic eye movements. *AMA Arch Ophthalmol.* 1954 Nov; 52(5):710-24.
- (74) Alpern M, Wolter Jr. The relation of horizontal saccadic and vergence movements. *AMA Arch Ophthalmol.* 1956 Nov; 56(5):685-90.
- (75) Cornsweet TN. Determination of the stimuli for involuntary drifts and saccadic eye movements. *J Opt Soc Am.* 1956 Nov; 46(11):987-93.
- (76) Miller JE. Electromyographic pattern of saccadic eye movements. *Am J Ophthalmol.* 1958 Nov; 46(5 Part 2):183-6.
- (77) Leushina LI, Vinarskaia EN. Role of the lower parietal region in gaze control. Regulation of type saccadic. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 1965 May; 51:529-37.
- (78) Young LR, Zuber BL, Stark L. Visual and control aspects of saccadic eye movements. NASA CR-564. NASA Contract Rep NASA CR. 1966 Sep.
- (79) Gaarder K, Koresko R, Kropfl W. The phasic relation of a component of alpha rhythm to fixation saccadic eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1966 Dec; 21(6):544-51.
- (80) Silverman J, Gaarder K. Rates of saccadic eye movement and size judgments of normals and schizophrenics. *Percept Mot Skills.* 1967 Oct; 25(2):661-7.

- (81) Saslow MG. Latency for saccadic eye movement. *J Opt Soc Am.* 1967 Aug; 57(8):1030-3.
- (82) Goto K, Tokumasu K, Cohen B. Return eye movements, saccadic movements, and the quick phase of nystagmus. *Acta Otolaryngol.* 1968 Apr; 65(4):426-40.
- (83) Aschoff JC. The effect of diazepam (Valium) on the saccadic eye movements in man. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1968; 211(4):325-32.
- (84) Bizzi E. Discharge of frontal eye field neurons during saccadic and following eye movements in unanesthetized monkeys. *Exp Brain Res.* 1968; 6(1):69-80.
- (85) Highstein S, Cohen B, Mones R. Changes in saccadic eye movements of patients with Parkinson's disease before and after L-dopa. *Trans Am Neurol Assoc.* 1969; 94:277-9.
- (86) Kommerell G, Hoyt WF. Lateropulsion of saccadic eye movements. Electro-oculographic studies in a patient with Wallenberg's syndrome. *Arch Neurol.* 1973 May; 28(5):313-8.
- (87) Kommerell G. Internuclear ophthalmoplegia of abduction. Isolated impairment of phasic ocular motor activity in supranuclear lesions. *Arch Ophthalmol.* 1975 Jul; 93(7):531-4.
- (88) Hartje W, Kerschensteiner M. Quantitative analysis of saccadic pursuit eye movements in patients with unilateral hemispheric lesions. Psycho-diagnostic value of the phenomenon. *Z Neurol.* 1973 Feb 26; 203(4):299-310.
- (89) Ritchie L. Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements. *J Neurophysiol.* 1976 Nov; 39(6):1246-56.

- (90) Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, Hoyt WF. Disorders in cerebellar ocular motor control. II. Macrosaccadic oscillation. An oculographic, control system and clinico-anatomical analysis. *Brain*. 1976 Sep; 99(3):509-22.
- (91) Mimura O, Okuzawa I, Shimo-Oku M, Imachi J. Saccadic pursuit movement on a homonymous hemianoptic case. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1977 May 10; 81(5):475-81.
- (92) Sundqvist A. Saccadic reaction-time in parietal-lobe dysfunction. *Lancet*. 1979 Apr 21; 1(8121):870.
- (93) Hamann KU. Systematic deviations of saccadic eye movements in Wallenberg syndrome. *Ophthalmologica*. 1979; 178(6):373-80.
- (94) Keane JR. Transient opsoclonus with thalamic hemorrhage. *Arch Neurol*. 1980 Jul; 37(7):423-4.
- (95) Savino PJ, Glaser JS. Opsoclonus. Pattern of regression in a child with neuroblastoma. *Br J Ophthalmol*. 1975 Dec; 59(12):696-8.
- (96) Carlow TJ, Bicknell JM. Abnormal ocular motility with brainstem and cerebellar disorders. *Int Ophthalmol Clin*. 1978 Spring; 18(1):37-56.
- (97) Metz HS, Scott AB, O'Meara DM. Saccadic eye movements in myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol*. 1972 Jul; 88(1):9-11.
- (98) Schmidt D. Diagnosis of myasthenic eye signs. Clinical signs and electronystagmographical findings of saccadic eye movements. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1975 Nov; 167(5):651-64.
- (99) Baloh RW, Keesey JC. Saccade fatigue and response to edrophonium for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1976; 274:631-41.

- (100) Mastaglia FI, Black JI, Collins DW, Dawkins RI. Saccadic velocities in diagnosis of myasthenia gravis. *Lancet*. 1977 Jul 9; 2(8028):83.
- (101) Schmidt D, Dell'Osso LF, Abel LA, Daroff RB. Myasthenia gravis: saccadic eye movement waveforms. *Exp Neurol*. 1980 May; 68(2):346-64.
- (102) Jones GM, de Jong D. Quantitative studies of eye movement in Parkinson's disease. I. Saccadic eye movements. *Neurology*. 1970 Apr; 20(4):407.
- (103) Shibasaki H, Tsuji S, Kuroiwa Y. Oculomotor abnormalities in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1979 Jun; 36(6):360-4.
- (104) Teräväinen H, Calne DB. Studies of parkinsonian movement: 1. Programming and execution of eye movements. *Acta Nurol Scand*. 1980 Sep; 62(3):137-48.
- (105) Trevisan C, Testa GF, Angelini C. Progressive supranuclear palsy: report of two cases (author's transl). *Riv Patol Nerv Ment*. 1975 May-Jun; 96(3):159-65.
- (106) Chu FC, Reingold DB, Cogan DG, Williams AC. The eye movement disorders of progressive supranuclear palsy. *Ophthalmology*. 1979 Mar; 86(3):422-8.
- (107) Kirkham TH, Kamin DF. Slow saccadic eye movements in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974 Feb; 37(2):191-4.
- (108) Avanzini G, Girotti F, Caraceni T, Spreafico R. Oculomotor disorders in Huntington's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979 Jul; 42(7):581-9.
- (109) Mastaglia FL, Black JL, Collins DW. Saccadic velocities in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *Clin Exp Neurol*. 1977; 14:117-21.

- (110) Mastaglia FL, Black JL, Cala LA, Collins DW. Evoked potentials, saccadic velocities, and computerized tomography in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J*. 1977 May 21; 1(6072):1315-7.
- (111) Mastaglia FL, Black JL, Collins DW. Saccadic velocities in multiple sclerosis. *Lancet*. 1976 Dec 18; 2(7999):1359.
- (112) Ochs AL, Hoyt WF, Stark L, Patchman MA. Saccadic initiation time in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1978 Dec; 4(6):578-9.
- (113) Safran AB, Babel J, Gauthier G. So-called internuclear ophthalmoplegias. Electro-oculographic study. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr*. 1978; 123(1):69-76.
- (114) Doslak MJ, Kline LB, Dell'Osso LF, Daroff RB. Internuclear ophthalmoplegia: recovery and plasticity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 Dec; 19(12):1506-11.
- (115) Baloh RW, Kumley WE, Honrubia V. Algorithm for analyses of saccadic eye movements using a digital computer. *Aviat Space Environ Med*. 1976 May; 47(5):523-7.
- (116) Baloh RW, Honrubia V, Sills A. Eye-tracking and optokinetic nystagmus. Results of quantitative testing in patients with well-defined nervous system lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977 Jan-Feb; 86(1 Pt 1):108-14.
- (117) Black JL, Mastaglia FL, Collins DW. On-line electro-oculography. *Int J Biomed Comput*. 1978 Sep; 9(5): 393-404.
- (118) Dick GL. Computer analysis of rapid eye movements. *Comput Programs Biomed*. 1978 Mar; 8(1): 29-34.

- (119) Ni MD. A minicomputer program for automatic saccade detection and linear analysis of eye movement systems using sine wave stimulus. *Comput Programs Biomed.* 1980 Aug; 12(1): 27-41.
- (120) Cegalis JA, Sweeney JA, Dellis EM. Refixation saccades and attention in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1982 Oct; 7(2): 189-98.
- (121) Levin S, Jones A, Stark L, Merrin EL, Holzman PS. Saccadic eye movements of schizophrenic patients measured by reflected light technique. *Biol Psychiatry.* 1982 Nov; 17(11): 1277-87.
- (122) Schmid-Burgk W, Becker W, Jürgens R, Kornhuber HH. Saccadic eye movements in psychiatric patients. *Neuropsychobiology.* 1983; 10(4):193-8.
- (123) Mather JA. Eye movements of teenage children of schizophrenics: a possible inherited marker of susceptibility to the disease. *J Psychiatr Res.* 1985; 19(4): 523-32.
- (124) Fukushima J, Fukushima K, Chiba T, Tanaka S, Yamashita I, Kato M. Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1988 Apr 1; 23(7): 670-7.
- (125) Litman RE, Hommer DW, Clem T, Rapaport MH, Pato CN, Pickar D. Smooth pursuit eye movements in schizophrenia: effects of neuroleptic treatment and caffeine. *Psychopharmacol Bull.* 1989; 25(3): 473-8.
- (126) Mackert A, Flechtner M. Saccadic reaction times in acute and remitted schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1989; 239(1): 33-8.
- (127) Crawford TJ, Puri BK, Nijran KS, Jones B, Kennard C, Lewis SW. Abnormal saccadic distractibility in patients with schizophrenia: a ^{99m}Tc-HMPAO SPET study. *Psychol Med.* 1996 Mar; 26(2): 265-77.

- (128) Sweeney JA, Bauer KS, Keshavan MS, Haas GL, Schooler NR, Kroboth PD. Adverse effects of risperidone on eye movement activity: a comparison of risperidone and haloperidol in antipsychotic-naive schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*. 1997 Mar; 16(3): 217-28.
- (129) Arolt V, Teichert HM, Steege D, Lencer R, Heide W. Distinguishing schizophrenic patients from healthy controls by quantitative measurement of eye movement parameters. *Biol Psychiatry*. 1998 Sep 15; 44(6): 448-58.
- (130) Flechtner KM, Steinacher B, Sauer R, Mackert A. Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Apr; 252(2):49-53.
- (131) Sherr JD, Myers C, Avila MT, Elliott A, Blaxton TA, Thaker GK. The effects of nicotine on specific eye tracking measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002 Oct 1; 52(7): 721-8.
- (132) Avila MT, Sherr JD, Hong E, Myers CS, Thaker GK. Effects of nicotine on leading saccades during smooth pursuit eye movements in smokers and nonsmokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Dec; 28(12): 2184-91.
- (133) Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*. 1998 Mar; 18(3): 175-85.
- (134) Barrett SL, Bell R, Watson D, King DJ. Effects of amisulpride, risperidone and chlorpromazine on auditory and visual latent inhibition, prepulse inhibition, executive function and eye movements in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2004 Jun; 18(2):156-72.
- (135) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Matsushima E, Inoue K, Taira M, Kojima T. Functional MRI mapping of brain activation during visually

guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Res.* 2004 Jul 30; 131(2):147-55.

- (136) Kang DH, Kwon KW, Gu BM, Choi JS, Jang JH, Kwon JS. Structural abnormalities of the right inferior colliculus in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008 Nov 30; 164(2):160-5. doi: 10.1016/j.psychres.2007.12.023. Epub 2008 Oct 18.
- (137) Highstein S, Cohen B, Mones R. Changes in saccadic eye movements of patients with Parkinson's disease before and after L-dopa. *Trans Am Neurol Assoc.* 1969; 94: 277-9.
- (138) Jones GM, de Jong D. Quantitative studies of eye movement in Parkinson's disease. I. Saccadic eye movements. *Neurology.* 1970 Apr; 20(4):407.
- (139) Jones GM, DeJong JD. Dynamic characteristics of saccadic eye movements in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 1971 Apr; 31(1):17-31.
- (140) Trevisan C, Testa GF, Angelini C. Progressive supranuclear palsy: report of two cases (author's transl). *Riv Patol Nerv Ment.* 1975 May-Jun; 96(3):159-65.
- (141) Kennard C, Lueck CJ. Oculomotor abnormalities in diseases of the basal ganglia. *Rev Neurol (Paris).* 1989; 145(8-9):587-95.
- (142) Kitagawa M, Fukushima J, Tashiro K. Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease. *Neurology.* 1994 Dec; 44(12):2285-9.
- (143) Rottach KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol.* 1996 Mar; 39(3):368-77.
- (144) Straube A, Ditterich J, Oertel W, Kupsch A. Electrical stimulation of the posteroventral pallidum influences internally guided saccades in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1998 Feb; 245(2):101-5.

- (145) Rivaud-Pachoux S, Vermersch AI, Gaymard B, Ploner CJ, Bejjani BP, Damier P, Demeret S, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. Improvement of memory guided saccades in parkinsonian patients by high frequency subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Mar; 68(3):381-4.
- (146) Mosimann UP, Müri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2005 Jun; 128(Pt 6):1267-76. Epub 2005 Mar 17.
- (147) Yerram S, Glazman S, Bodis-Wollner I. Cortical control of saccades in Parkinson disease and essential tremor. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Jan; 120(1):145-56. doi: 10.1007/s00702-012-0870-3. Epub 2012 Aug 28.
- (148) Gorges M, Müller HP, Lulé D, Ludolph AC, Pinkhardt EH, Kassubek J. Functional connectivity within the default mode network is associated with saccadic accuracy in Parkinson's disease: a resting-state FMRI and videooculographic study. *Brain Connect*. 2013; 3(3):265-72. doi: 10.1089/brain.2013.0146.
- (149) Antoniades CA, Demeyere N, Kennard C, Humphreys GW, Hu MT. Antisaccades and executive dysfunction in early drug-naive Parkinson's disease: The discovery study. *Mov Disord*. 2015 May; 30(6):843-7. doi: 10.1002/mds.26134. Epub 2015 Jan 20.
- (150) Antoniades CA, Rebelo P, Kennard C, Aziz TZ, Green AL, FitzGerald JJ. Pallidal Deep Brain Stimulation Improves Higher Control of the Oculomotor System in Parkinson's Disease. *J Neurosci*. 2015 Sep 23; 35(38):13043-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2317-15.2015.
- (151) Metz HS, Scott AB, O'Meara DM. Saccadic eye movements in myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol*. 1972 Jul; 88(1):9-11.

- (152) Cruciger MP, Brown B, Denys EH, Magoon E, Wasson PJ, Newman NM, Scott AB. Clinical and subclinical oculomotor findings in the Eaton-Lambert syndrome. *J Clin Neuroophthalmol*. 1983 Mar; 3(1):19-22.
- (153) Dell'Osso LF, Ayyar DR, Daroff RB, Abel LA. Edrophonium test in Eaton-Lambert syndrome: quantitative oculography. *Neurology*. 1983 Sep; 33(9):1157-63.
- (154) Yee RD, Whitcup SM, Williams IM, Baloh RW, Honrubia V. Saccadic eye movements in myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 1987 Mar;94(3):219-25.
- (155) Di Costanzo A, Toriello A, Mannara C, Benvenuti C, Tedeschi G. Intranasal versus intravenous neostigmine in myasthenia gravis: assessment by computer analysis of saccadic eye movements. *Clin Neuropharmacol*. 1993 Dec; 16(6):511-7.
- (156) Kommerell G, Hoyt WF. Lateropulsion of saccadic eye movements. Electro-oculographic studies in a patient with Wallenberg's syndrome. *Arch Neurol*. 1973 May; 28(5):313-8.
- (157) Petit H, Rousseaux M, Clarisse J, Delafosse A. [Oculocephalomotor disorders and bilateral thalamo-subthalamic infarction (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris)*. 1981; 137(11):709-22.
- (158) Rousseaux M, Petit H, Hache JC, Devos P, Dubois F, Warot P. Ocular and head movements in infarctions of the thalamic región. *Rev Neurol (Paris)*. 1985; 141(5):391-403.
- (159) Ranalli PJ, Sharpe JA. Contrapulsion of saccades and ipsilateral ataxia: a unilateral disorder of the rostral cerebellum. *Ann Neurol*. 1986 Sep; 20(3):311-6.
- (160) Marx P. Supratentorial structures controlling oculomotor functions and their involvement in cases of stroke. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1989; 239(1):3-8.

- (161) Ron S, Schmid R, Orpaz D. Applying a model of saccadic prediction to patients' saccadic eye movements. *Brain Behav Evol.* 1989; 33(2-3):179-82.
- (162) Morrow MJ. Craniotopic defects of smooth pursuit and saccadic eye movement. *Neurology.* 1996 Feb; 46(2):514-21.
- (163) Johkura K, Matsumoto S, Komiyama A, Hasegawa O, Kuroiwa Y. Unilateral saccadic pursuit in patients with sensory stroke: sign of a pontin tegmentum lesion. *Stroke.* 1998 Nov; 29(11): 2377-80.
- (164) Olk B, Harvey M, Gilchrist ID. First saccades reveal biases in recovered neglect. *Neurocase.* 2002; 8(4): 306-13. *Prog Brain Res.* 2002; 140:395-416.
- (165) Sprenger A, Kömpf D, Heide W. Visual search in patients with left visual hemineglect.
- (166) Machner B, Sprenger A, Kömpf D, Heide W. Cerebellar infarction affects visual search. *Neuroreport.* 2005 Sep 8; 16(13):1507-11.
- (167) Ostendorf F, Liebermann D, Ploner CJ. A role of the human thalamus in predicting the perceptual consequences of eye movements. *Front Syst Neurosci.* 2013 Apr 23; 7:10. doi: 10.3389/fnsys.2013.00010. eCollection 2013.
- (168) Savino PJ, Glaser JS. Opsoclonus. Pattern of regression in a child with neuroblastoma. *Br J Ophthalmol.* 1975 Dec; 59(12): 696-8.
- (169) Zaret CR, Behrens MM, Eggers HM. Congenital ocular motor apraxia and brainstem tumor. *Arch Ophthalmol.* 1980 Feb; 98(2): 328-30.
- (170) Guard O, Perenin MT, Vighetto A, Giroud M, Tommasi M, Dumas R. Bilateral parietal syndrome approximating a Balint syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 1984; 140(5): 358-67.

- (171) Brigell MG, Goodwin JA, Lorange R. Saccadic latency as a measure of afferent visual conduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988 Aug; 29(8): 1331-8.
- (172) Igarashi S, Tanaka K, Nakajima T, Yamazaki M, Inuzuka T, Miyatake T. A case of paraneoplastic cerebellar degeneration--success in early detection of cancer by anti-Purkinje cell antibody. *Rinsho Shinkeigaku.* 1992 Mar; 32(3):309-13.
- (173) Viikki K, Isotalo E, Juhola M, Pyykkö I. Using decision tree induction to model oculomotor data. *Scand Audiol Suppl.* 2001; (52): 103-5.
- (174) Coesmans M, Smitt PA, Linden DJ, Shigemoto R, Hirano T, Yamakawa Y, van Alphen AM, Luo C, van der Geest JN, Kros JM, Gaillard CA, Frens MA, de Zeeuw CI. Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol.* 2003 Mar; 53(3): 325-36.
- (175) Goto A, Kusumi M, Wakutani Y, Nakaso K, Kowa H, Nakashima K. Anti-Yo antibody associated paraneoplastic cerebellar degeneration with gastric adenocarcinoma in a male patient: a case report. *Rinsho Shinkeigaku.* 2006 Feb; 46(2): 144-7.
- (176) Kommerell G. Internuclear ophthalmoplegia of abduction. Isolated impairment of phasic ocular motor activity in supranuclear lesions. *Arch Ophthalmol.* 1975 Jul; 93(7):531-4.
- (177) Metz HS. Saccadic velocity measurements in internuclear ophthalmoplegia. *Am J Ophthalmol.* 1976 Mar; 81(3): 296-9.
- (178) Mastaglia FL, Black JL, Collins DW. Saccadic velocities in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *Clin Exp Neurol.* 1977; 14: 117-21.
- (179) Black JL, Mastaglia FL, Collins DW. On-line electro-oculography. *Int J Biomed Comput.* 1978 Sep; 9(5): 393-404.

- (180) Reulen JP, Sanders EA, Hogenhuis LA. Eye movement disorders in multiple sclerosis and optic neuritis. *Brain*. 1983 Mar; 106 (Pt 1): 121-40.
- (181) Tedeschi G, Allocca S, Di Costanzo A, Tranchino G, Quattrone A, Sasso E, Casucci G, Motta G, Ambrosio G, Bonavita V. The contribution of saccadic eye movements analysis, visual and auditory evoked responses to the diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1989; 91(2): 123-8.
- (182) Tedeschi G, Allocca S, Di Costanzo A, Diano A, Bonavita V. Role of saccadic analysis in the diagnosis of multiple sclerosis in the era of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Aug; 52(8): 967-9.
- (183) Bronstein AM(1), Rudge P, Gresty MA, Du Boulay G, Morris J. Abnormalities of horizontal gaze. Clinical, oculographic and magnetic resonance imaging findings. II. Gaze palsy and internuclear ophthalmoplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Mar; 53(3): 200-7.
- (184) Van Dongen MM, Bertelsmann FW, Polman CH. Sensitivity of eye movement registration and visual evoked potentials in evaluation of therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1991 Mar; 102(1): 25-31.
- (185) Schon F, Hodgson TL, Mort D, Kennard C. Ocular flutter associated with a localized lesion in the paramedian pontine reticular formation. *Ann Neurol*. 2001 Sep; 50(3):413-6.
- (186) Fielding J, Kilpatrick T, Millist L, White O. Multiple sclerosis: Cognition and saccadic eye movements. *J Neurol Sci*. 2009 Feb 15; 277(1-2):32-6. doi: 10.1016/j.jns.2008.10.001. Epub 2008 Nov 1.
- (187) Matta M, Leigh RJ, Pugliatti M, Aiello I, Serra A. Using fast eye movements to study fatigue in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Sep 8; 73(10): 798-804. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bbf4.

- (188) Hainline C, Rizzo JR, Hudson TE, Dai W, Birkemeier J, Raynowska J, Nolan RC, Hasanaj L, Selesnick I, Frohman TC, Frohman EM, Galetta SL, Balcer LJ, Rucker JC. Capturing saccades in multiple sclerosis with a digitized test of rapid number naming. *J Neurol*. 2017 May; 264(5): 989-998. doi: 10.1007/s00415-017-8484-1. Epub 2017 Apr 7.
- (189) Pirozzolo FJ, Hansch EC. Oculomotor reaction time in dementia reflects degree of cerebral dysfunction. *Science*. 1981 Oct 16; 214(4518):349-51.
- (190) Jones A, Friedland RP, Koss B, Stark L, Thompkins-Ober BA. Saccadic intrusions in Alzheimer-type dementia. *J Neurol*. 1983; 229(3): 189-94.
- (191) Hershey LA, Whicker L Jr, Abel LA, Dell'Osso LF, Traccis S, Grossniklaus. Saccadic latency measurements in dementia. *Arch Neurol*. 1983 Sep; 40(9):592-3.
- (192) Currie J, Benson E, Ramsden B, Perdices M, Cooper D. Eye movement abnormalities as a predictor of the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Arch Neurol*. 1988 Sep; 45(9):949-53.
- (193) Yokota T, Tsuchiya K, Yamane M, Hayashi M, Tanabe H, Tsukagoshi H. Geotropic ocular deviation with skew and absence of saccade in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 1991 Dec; 106(2):175-8.
- (194) Schewe HJ, Uebelhack R, Vohs K. Abnormality in saccadic eye movement in dementia. *Eur Psychiatry*. 1999 Mar; 14(1):52-3.
- (195) Meyniel C, Rivaud-Péchoux S, Damier P, Gaymard B. Saccade impairments in patients with fronto-temporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Nov; 76(11):1581-4.
- (196) Moon SY, Lee BH, Seo SW, Kang SJ, Na DL. Slow vertical saccades in the frontotemporal dementia with motor neuron disease. *J Neurol*. 2008 Sep; 255(9):1337-43. doi: 10.1007/s00415-008-0890-y. Epub 2008 Sep 25.

- (197) Fernández G, Mandolesi P, Rotstein NP, Colombo O, Agamennoni O, Politi LE. Eye movement alterations during reading in patients with early Alzheimer disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Dec 30; 54(13):8345-52. doi: 10.1167/iovs.13-12877.
- (198) Galetta KM, Chapman KR, Essis MD, Alosco ML, Gillard D, Steinberg E, Dixon D, Martin B, Chaisson CE, Kowall NW, Tripodis Y, Balcer LJ, Stern RA. Screening Utility of the King-Devick Test in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017 Apr-Jun; 31(2):152-158. doi: 10.1097/WAD.000000000000157.
- (199) Calvet AF, Bancaud J. Electrocorcography of waves associated with eye movements in man during wakefulness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1976 May; 40(5):457-69.
- (200) Matsue Y, Wagatsuma S, Ito K, Okuma T. Smooth pursuit eye movements in epileptics under antiepileptic medication. *Tohoku J Exp Med.* 1981 Aug; 134(4):341-9.
- (201) Tedeschi G, Casucci G, Allocca S, Riva R, Di Costanzo A, Tata MR, Quattrone A, Baruzzi A, Bonavita V. Neuroocular side effects of carbamazepine and phenobarbital in epileptic patients as measured by saccadic eye movements analysis. *Epilepsia.* 1989 Jan-Feb; 30(1):62-6.
- (202) Peck AW. Clinical pharmacology of lamotrigine. *Epilepsia.* 1991;32 Suppl 2:S9-12.
- (203) Noachtar S, von Maydell B, Fuhry L, Büttner U. Gabapentin and carbamazepine affect eye movements and posture control differently: a placebo-controlled investigation of acute CNS side effects in healthy volunteers. *Epilepsy Res.* 1998 Jun; 31(1):47-57.

- (204) Rémi J, Hüttenbrenner A, Feddersen B, Noachtar S. Carbamazepine but not pregabalin impairs eye control: a study on acute objective CNS side effects in healthy volunteers. *Epilepsy Res.* 2010 Feb; 88(2-3):145-50. doi: 10.1016/j.eplesyres.2009.10.007. Epub 2009 Nov 18.
- (205) Vercelletto P, Cler JM, Friol M. Primary reading epilepsy. 11 cases. *Rev Neurol (Paris).* 1985; 141(5):379-85.
- (206) Wiest G, Mueller C, Wessely P, Steinhoff N, Trattinig S, Deecke L. Oculomotor abnormalities in Dyssynergia cerebellaris myoclonica. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995; 520 Pt 2:392-4.
- (207) Lobel E, Kahane P, Leonards U, Grosbras M, Lehéricy S, Le Bihan D, Berthoz A. Localization of human frontal eye fields: anatomical and functional findings of functional magnetic resonance imaging and intracerebral electrical stimulation. *J Neurosurg.* 2001 Nov; 95(5):804-15.
- (208) García-Pastor A, López-Esteban P, Peraita-Adrados R. Epileptic nystagmus: a case study video-EEG correlation. *Epileptic Disord.* 2002 Mar; 4(1):23-8.
- (209) Lachaux JP, Hoffmann D, Minotti L, Berthoz A, Kahane P. Intracerebral dynamics of saccade generation in the human frontal eye field and supplementary eye field. *Neuroimage.* 2006 May 1; 30(4):1302-12. Epub 2006 Jan 18.
- (210) Ganos C, Biskup S, Krüger S, Meyer-Osores A, Hodecker S, Hagel C, Schöls L, Bhatia KP, Münchau A. Dystonia with aphonia, slow horizontal saccades, epilepsy and photic myoclonus: a novel syndrome?. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Mar; 20(3):328-31. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.11.011. Epub 2013 Nov 27.
- (211) Park KM, Shin KJ, Ha SY, Park J, Kim SE, Kim HC, Lee JW, Kim SE. Can the adverse effects of antiepileptic drugs be detected in saccadic eye movements?. *Seizure.* 2015 Feb; 25:33-6. doi: 10.1016/j.seizure.2014.12.003. Epub 2014 Dec 12.

- (212) Lunn J, Donovan T, Litchfield D, Lewis C, Davies R, Crawford T. Saccadic Eye Movement Abnormalities in Children with Epilepsy. PLoS One. 2016 Aug 2; 11(8): e0160508. doi: 10.1371/journal.pone.0160508. eCollection 2016.
- (213) User Manual Synamps 2TM. Copyright 2003 Compumedics Neuroscan. Document Number 8065, Revisión A.
- (214) PsychoPy—Psychophysics software in Python. Jonathan W. Peirce Nottingham Visual Neuroscience, School of Psychology, University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, United Kingdom. Received 14 September 2006; received in revised form 13 November 2006; accepted 30 November 2006.
- (215) PsychoPy - Psychology software for PythonRelease 1.60.00 Jonathan Peirce February 01, 2010.
- (216) Generating stimuli for neuroscience using PsychoPyJonathan W. Peirce*Nottingham Visual Neuroscience, School of Psychology, University of Nottingham, Nottingham, UK. published: 15 January 2009 doi: 10.3389/neuro.11.010.2008.
- (217) Matlab : <http://www.mathworks.com>
- (218) Tratamiento digital de señales electrooculográficas, aplicado al soporte en el diagnóstico de la esquizofrenia. Nelson E.León, Dario J.Delgado, Royer F.Ricarte, Alfonso Mendoza, Henry Argüello. Memorias STSIVA 2008 Tomo I 142-145.

11. Anexo I: Consentimiento informado.

Estudio electrofisiológico de actividad cerebral.

Responsable del proyecto:

INFORMACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

De acuerdo con el artículo 15 de la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica a continuación le presentamos toda la información relativa al procedimiento y características de este proyecto de investigación.

Le ofrecemos la oportunidad de participar en este estudio. Estamos tratando de entender los fenómenos de plasticidad que tienen lugar en el cerebro tras cambios debidos a problemas visuales o lesiones estructurales de diversa índole. El fin último de este estudio es avanzar en el mejor conocimiento de los mecanismos neuronales que desarrollan ciertas regiones de la corteza cerebral para adaptarse a cambios producidos como los involucrados en la retinosis pigmentaria, en cegueras o lesiones de la vía visual y colaborar en el desarrollo de nuevas estrategias que puedan ser útiles en el futuro a personas con problemas visuales

El estudio lo realizaremos en la Laboratorio de Registro y Neuroestimulación funcional de la “Unidad de Neuroprótesis y Rehabilitación visual” del Instituto de Bioingeniería de la UMH de Elche. Usted puede, en cualquier momento, pedir que termine el experimento sin necesidad de dar razones si no lo desea. En ningún modo esta decisión repercutirá en el trato que reciba. Además, su participación o la negativa a participar en él no tendrán repercusión alguna y la calidad de su atención será la misma.

La investigación incluye diversos estudios realizados todos a partir de la misma técnica de **Electroencefalografía**. Esta técnica se desarrolló hace más de cincuenta años y desde entonces se está utilizando en la mayoría de hospitales de todo el mundo, llegando a ser una herramienta muy útil tanto en la clínica como en la investigación. Se trata de una técnica no invasiva ni dolorosa. Es una técnica segura y carece de efectos secundarios.

Se trata de una técnica muy sencilla. El Electroencefalograma (EEG) es una prueba que se utiliza para registrar la actividad eléctrica del cerebro. Se realiza colocando un gorro con electrodos que estarán en contacto con el cuero cabelludo, a través de los cuales se aplica un gel que facilita la conducción de la señal. El estudio dura unos treinta minutos aproximadamente, y durante ella se le pedirá que realice algunas tareas como abrir o cerrar los ojos, mirar imágenes (en el caso de que se estudien potenciales evocados visuales) o pensar en diferentes tareas cognitivas o simplemente permanecer en reposo, todo ello para estudiar la respuesta del cerebro y explorar el funcionamiento del nervio óptico y las vías visuales cerebrales. La actividad eléctrica recogida es la propia de las neuronas en el cerebro y usted estará permanentemente aislado de los dispositivos de amplificación de esta señal.

Para realizar estas pruebas es necesario que acuda con el cabello lavado sin llevar fijador, laca o cualquier otro producto cosmético. No debe venir en ayunas, puede comer si lo desea. Si no se le indica lo contrario, debe haber dormido normalmente. Es importante que indique si usted padece alguna enfermedad, así como qué medicaciones está consumiendo. La prueba se realizará con mayor rapidez y facilidad cuando más tranquilo esté.

Aunque esta técnica no tiene consecuencias negativas, hay que seguir las recomendaciones que le indicará el técnico responsable. El personal técnico le informará de cualquier malestar, efecto secundario o inconveniente que pudiera producirse. Usted en todo momento de la prueba podrá comunicarse con los técnicos. Si se siente incómodo hágalo saber a los investigadores y pararán el procedimiento. Con mucho gusto hablaremos con usted acerca de cualquier pregunta que tenga sobre estos riesgos y/o efectos secundarios.

El estudio se realizará en una única sesión. En algunos voluntarios se valorará la posibilidad de realizar un segundo estudio si es pertinente y el voluntario accede.

Esta prueba se hace únicamente para propósitos de investigación. Si el estudio revelara alguna condición que pudiera afectar a su salud, se le referirá para que se dirija a su médico y reciba la atención y seguimiento médico oportunos.

Como hemos indicado anteriormente, durante el estudio se podrá pedir al voluntario que realice un número variable de tareas cognitivas como nombrar palabras, mirar imágenes o realizar alguna tarea motora sencilla. Por ello y para poder valorar la realización de estas tareas, junto al consentimiento informado podrá incluirse alguna batería neuro-psicológica estandarizada y validada sobre dominancia hemisférica, comprensión oral y escrita, capacidad visual, etc.

El equipo que realiza el estudio recogerá toda la información en un archivo especial, en el que usted será identificado por un número. Los datos así guardados serán estrictamente confidenciales y se seguirán las normas adecuadas según lo recogido por la legislación vigente acerca de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica así como la protección de datos de carácter personal (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, Ley 41/2002, de 14 noviembre, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre). Si participa en este estudio usted está de acuerdo con permitirle al equipo de investigación el uso de su información médica imprescindible relativa a los objetivos del estudio sólo durante la vigencia de este estudio.

Los resultados del estudio tendrán como único fin el investigador y podrán publicarse en revistas científicas médicas especializadas, exponerse en congresos médicos o presentarse a las autoridades sanitarias, pero en ningún caso figurará su nombre o cualquier otro dato que pueda identificarlo.

No dude en consultar cualquier pregunta que pueda sugerirle en relación con el estudio o con esta información. No se sienta obligado a participar si no lo desea. Si no está de acuerdo con cualquier parte de la información que aquí le hemos presentado no participe en el estudio; en caso de que decida participar puede interrumpir su colaboración en el momento que lo desee. Además, si después de intervenir en el estudio le surge cualquier duda o pregunta, estaremos a su completa disposición.

Si entiende toda la información que contiene este escrito (que ha leído o se le ha leído) y está dispuesto a participar en el estudio por favor pase a rellenar el documento “Consentimiento informado” anexo.

Estudio electrofisiológico de actividad cerebral.

Responsable del proyecto:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Tratamos de hacer que este formulario sea fácil de entender pero puede que todavía contenga ideas o palabras que no le parezcan claras. Por favor, siéntase con confianza de pedirle al investigador o al personal técnico relacionado con el estudio que le explique cualquier cosa que usted no entienda.

Si está interesado en participar como voluntario en este estudio de electroencefalografía para el estudio de la percepción visual con retinosis pigmentaria por favor lea el documento de “Información del procedimiento” y complete el siguiente cuestionario.

A rellenar por el investigador:

Nº de identificación:

Fecha de realización del estudio:

Baterías neuropsicológicas estandarizadas adjuntas:

Lugar de realización del estudio y máquina:

Informes oftalmológicos que incluye el paciente:

Otras observaciones:

Datos personales del voluntario:

Nombre y apellidos:

DNI:

Varón/mujer:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Domicilio:

Dirección:

Ciudad:

Código Postal:

Nº de teléfono de contacto:

Otro número de contacto:

E-mail:

Información para la realización de la tarea:

Nivel de estudios:

Ocupación profesional:

Se define Zurdo:

Diestro:

Ambidiestro:

Agudeza visual:

Utiliza gafas o lentillas:

Puede ver a un brazo de distancia sin ellas:

Altura:

Peso:

Toma café habitualmente o algún otro estimulante:

Otras observaciones:

Información para la adquisición del registro:

Razón de la visita:

Doctor que le trata:

Las siguientes condiciones médicas y artículos pudieran interferir con el estudio de Electroencefalografía. Por favor, lea y conteste cuidadosamente SI/NO tiene Vd.....:

- Un marcapasos cardiaco o un neuroestimulador electrónico:
- Cualquier tipo de implante.....
- Cirugía vascular o cerebral.....
- Dentadura postiza o audífonos.....
- Convulsiones, epilepsia,.....
- Asma, arritmias cardiacas,.....
- Tintes en el cabello.....
- Insomnio, narcolepsia,.....
- Deficiencias auditivas o visuales
- Problemas de piel en el cuero cabelludo
- Enfermedades contagiosas

Datos clínicos y médicos:

Fármacos que toma prescritos o no por un médico:

Enfermedades neurológicas:

Enfermedades psiquiátricas:

Intervenciones quirúrgicas:



Certifico que este formulario me ha sido explicado en su totalidad y que lo entiendo o me fue leído a mí y lo he entendido. También entiendo los riesgos y peligros que se presentan y estoy lo suficientemente informado para dar mi consentimiento. Entiendo el documento de información del procedimiento que contiene una descripción completa de los usos y divulgación de mi información de salud y de mis registros electroencefalográficos.

Firma del voluntario o representante:

Nombre y apellidos del voluntario o representante:

.....

Certificado de la persona que obtiene el consentimiento. Se ha informado al voluntario de:

- i) El procedimiento, propósito y riesgos del estudio como se describió con anterioridad.
- ii) Como podrá usarse, compartirse y reportarse su información de salud.
- iii) Sus derechos de privacidad y de renuncia al proyecto.
- iv) Se le ha proporcionado al voluntario una copia de este formulario.

Y para que así conste firma el presente consentimiento

Firma:

Lugar y fecha:

12. Anexo II. Pacientes seleccionados en el estudio.

Sujeto 1. (GAAV).

- No RAMc (Reacciones Alérgicas Medicamentosas, no HTA (Hipertensión Arterial), no DM (Diabetes Mellitus), no DLP (Dislipemia).
- Antecedentes médicos: depresión.
- Antecedentes quirúrgicos: amigdalectomizada.
- Tto habitual: Paroxetina 20 mg.

Sujeto 2. (AMM).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: ninguno.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 3. (AAC).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguno de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: Amigdalectomizado.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 4. (EIA).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: ninguno.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 5. (APP).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: fimosis.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 6. (ERC)

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: angioma palpebral.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 7. (ESR).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: Epilepsia.
- Antecedentes quirúrgicos: ninguno.
- Tratamiento habitual: Valproato 1000mg/día.

Sujeto 8. (SBS).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: Esclerosis Múltiple, B-Talasemia.
- Antecedentes quirúrgicos: ninguno.
- Tratamiento habitual: prednisona 5mg/día, Inmunoglobulinas IV.

Sujeto 10. (EOB).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: amigdalectomizado, rinoplastia.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 11. (JJNB).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguno de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 12. (AM).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: nistagmus horizontal inagotable que no ha sido evaluado por Neurología.
- Antecedentes quirúrgicos: artroplastia rodilla izquierda.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 13. (DAA).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 14. (MPF).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: apendicectomizado, amigdalectomizado.
- No recibe tratamiento habitual.

Sujeto 15. (RLR).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- Tto habitual: ACO.
-

Sujeto 16. (CML).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- Tto habitual: No.

Sujeto 17. (CMF).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: apendicectomizado.
- Tto habitual: No.

Sujeto 18. (MMD).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: asma intrínseco infantil.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- Tto habitual: ACO.

Sujeto 19. (AVM).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- Tto habitual: No.

Sujeto 20. (OIA).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- Tto habitual: No

Sujeto 21. (JME).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- Tto habitual: No.

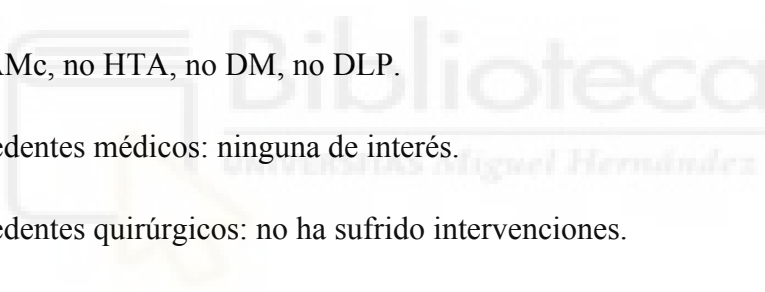
Sujeto 22. (JVSb).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: rinoplastia.
- Tto habitual: no.

Sujeto 23. (MACM).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: Hepatitis A.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- Tto habitual: No.

Sujeto 24. (MDMZ).

- 
- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
 - Antecedentes médicos: ninguna de interés.
 - Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
 - Tto habitual: No.

Sujeto 25. (MJFM).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- Tto habitual: No.

Sujeto 26. (NGC).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: fractura de brazo izquierdo.
- Tto habitual: No.

Sujeto 27. (RGP).

- No RAMc, no HTA, no DM, no DLP.
- Antecedentes médicos: ninguna de interés.
- Antecedentes quirúrgicos: no ha sufrido intervenciones.
- Tto habitual: No.

Tras la selección de pacientes de los 27 pacientes analizados solo 24 cumplen los criterios de inclusión, no obstante se le realiza el protocolo de análisis completo a los 27 sujetos, de esta forma pueden ser analizados posteriormente.

13. Anexo III. Encefalopatía postanóxica tras episodio de muerte súbita reanimada. Cómo minimizar los daños

Resumen: La muerte súbita en personas jóvenes mientras realizan un actividad física intensa, es un patología muy poco prevalente pero con una importante carga de pérdida de años de vida en la sociedad, y con un fuerte impacto social.

Presentamos el caso de un varón de 19 años que sufre una para cardíaca mientras juega un partido de fútbol, con reanimación prolongada, y que sufre múltiples complicaciones posteriores (fracaso renal agudo, coagulopatía, hemorragia digestiva, colitis isquémica y precisa colocación de DAI y realización de hemicolectomía).

El inicio de la rehabilitación precoz de manera intensiva en centro especializado consiguió minimizar las secuelas permitiendo mejorar el Rankin desde 4 a 2, y el Índice de Barthel de 0 a 95 puntos, permitiendo realizar una vida casi autónoma del paciente.

Abstract: Sudden death in young people while performing intense physical activity, is a pathology very little prevalent but with a significant burden of loss of years of life in society, and with a strong social impact.

We present the case of a 19-year-old male suffering one for cardiac while playing a football match, with prolonged resuscitation, and suffering from multiple subsequent complications (acute renal failure, coagulopathy, digestive bleeding, ischemic colitis and Precise placement of DAI and realization of hemicolectomy).

The onset of early rehabilitation intensively in specialized center managed to minimize the sequels allowing to improve the Rankin from 4 to 2, and Barthel index from 0 to 95 points, allowing an almost autonomous life of the patient.

KEY WORDS:

MUERTE SÚBITA. ENCEFALOPATÍA POSTANÓXICA. DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO.

Introducción

En la última década hemos tenido algunos casos de muertes súbitas en pacientes jóvenes, que han causado un gran revuelo en la sociedad actual. Es difícil comprender cómo personas que realizan deporte y se encuentran aparentemente sanas, pueden fallecer o padecer graves secuelas de manera repentina y sin previo aviso.

Esto ha llevado a un aumento de la investigación por parte de la Cardiología, y se han identificado distintas enfermedades cardiovasculares que con mayor frecuencia son responsables de la muerte súbita en deportistas o individuos jóvenes. Suárez-Mier y Aguilera han recogido datos de 61 pacientes que fallecieron de muerte súbita entre 1995 y 2001. Han concluido que la miocardiopatía arritmogénica y la hipertrofia ventricular izquierda severa son las principales causas de muerte súbita, y que hasta un 30% de los pacientes permanecen como casos inexplicables (1).

Según indica la Dra. Araceli Boraita del Centro Superior de Deportes de Madrid, la edad del paciente condiciona la prevalencia de la muerte súbita. En menores de 35 años la incidencia es de 1/200.000/año pero esta cifra se eleva sustancialmente por encima de los 35 años hasta 1/18.000/año (2). En los estudios europeos de Jensen-Urstad M. y Weslen L. Pahlson publicados en 1995 y 1996 se indican como causas más frecuentes de la muerte súbita la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y las miocarditis (3,4).

En los últimos años están apareciendo cada vez más unidades especializadas en la Cardiología deportiva, que permiten realizar un estudio completo (ECG, Ecocardiograma, Ergometría con análisis de gases) de manera rápida, y que bajo la supervisión del Cardiólogo puede excluir la mayoría de estas patologías, que podrían llevar a una muerte prematura. Cada vez más deportistas pasan por las manos de los especialistas para asegurarse que pueden realizar las actividades deportivas con total seguridad, pero sólo un pequeño porcentaje de los deportistas han realizado este estudio pormenorizado. Y este porcentaje es mucho menor en niños que practican el deporte de manera no profesional. Esto unido a la ausencia de cumplimiento de la normativa estatal que requiere la instalación de desfibriladores externos y a la baja cantidad de ellos por habitantes, hace que la posibilidad de sufrir un evento de estas características se multiplique peligrosamente.

Pero no todos los pacientes que sufren un evento de estas características fallece. Algunos son reanimados precozmente, y otros en un período de tiempo prolongado. Muchos de ellos tras la fase de estabilización clínica presentan importantes secuelas neurológicas, debidas al bajo gasto cerebral mantenido durante el evento cardiaco, los daños producidos están tanto en el espectro físico como en el cognitivo por lo que precisara una neurorrehabilitación intensiva para poder minimizar las secuelas posteriores, entendemos como rehabilitación intensiva al proceso global y continuo de una duración determinada llevado a cabo por un equipo multidisciplinar, que permita aportar los conocimientos tanto de medicina, psicología, terapia ocupacional, logopedia y fisioterapia, que permita obtener al sujeto la mayor independencia física y cognitiva, aplicando un número de sesiones suficientes que minimice las secuelas funcionales y que no sea demasiado excesivo para provocar un daño añadido al paciente.

Se presenta un paciente que tras un período incierto de inestabilidad clínica, ingresa en nuestro centro con tetraparesia e imposibilidad para caminar y mantener una conversación. Se realiza al ingreso terapia ocupacional, fisioterapia, neuropsicología, logopedia y asistencia continuada de médicos de familia, rehabilitación y neurología.

Durante todo el proceso asistencial se han recogido diferentes escalas de valoración del sujeto para aportar información inicial, evolutiva y conocer el estado del paciente en todo momento en las diferentes disciplinas clínicas. Entre ellos: Índice de Barthel, escala de independencia funcional (FIM), Functional Assessment Measure (FAM) que es una extensión de la FIM diseñada específicamente para pacientes con daño cerebral traumático. Se desarrolló para cubrir las limitaciones de la FIM con este tipo de población, escala Rankin, Mini Mental Test (MMSE), protocolo corto de evaluación de afasia (PCA), inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI), Hamilton Depresión Rating Scale (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Escala Tinetti, Escala Berg, Evaluación de la marcha “Hospital de Sagunto” (FACHS) y el Índice Motor.

Presentación del caso

Varón de 19 años que presenta encefalopatía anóxica secundaria a parada cardiorrespiratoria en el transcurso de un partido de fútbol, como podemos ver en la figura 1. Se realiza RCP básica durante 20 minutos y posteriormente, tras evidenciar Fibrilación Ventricular por parte de la unidad de emergencias, se procede a RCP avanzada.

Permanece 3 meses hospitalizado y asocia diferentes comorbilidades como fracaso renal agudo, coagulopatía, hemorragia digestiva, colitis isquémica y precisa colocación de DAI (Desfibrilador Automático Implantable) y realización de hemicolectomía.

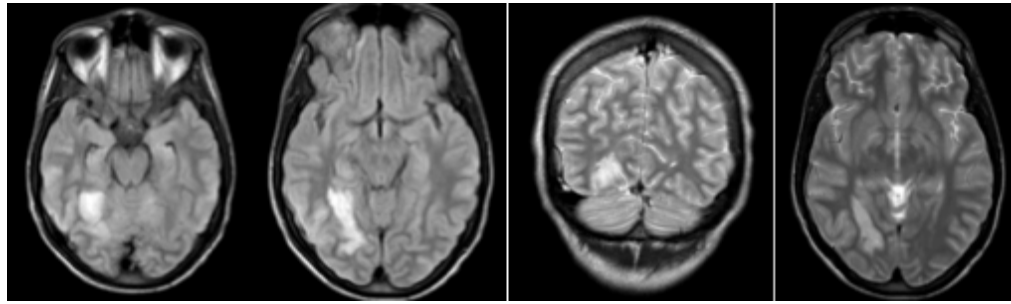


Fig 1. Imágenes de Resonancia Magnética en diferentes proyecciones donde se puede apreciar el grado de lesión del paciente.

A los 3 meses ingresa para tratamiento multidisciplinar y tras una valoración inicial esta consciente, tranquilo y colaborador. Sabe que ha tenido un episodio de muerte súbita. Tiene tendencia al mutismo y a la acinesia. Funciones superiores: orientado en personal. Relativamente bien orientado en tiempo y espacio. Mantiene la conversación con pobre contenido. Repite palabras y frases. Denomina. Ejecuta órdenes. Labilidad afectiva. Marcha: imposible, en silla de ruedas con control postural propulsada por otras personas. Bipedestación: mantiene durante un corto periodo de tiempo con ayuda bilateral importante. Apoya y colabora en el paso de la silla de ruedas a la camilla. Dependiente para el resto de las transferencias. Reflejos posturales: buen control cefálico; inestabilidad leve de tronco en sedestación. Pares craneales: no se evidencia déficit en la campimetría por confrontación. MOEs conservados. No se evidencia nistagmo. Pupilas isocóricas normorreactivas. Asimetría facial inferior derecha. No se evidencia déficit sensitivo facial. Pares bajos conservados. Hipofonía. Motilidad: mantiene contra la gravedad las cuatro extremidades con paresia braquial proximal derecha 3+/5, distal derecha 4-/5, proximal izquierda 3-/5, distal izquierda 4-/5. Paresia crural bilateral 3-/5. Sensibilidad: superficial y profunda conservadas en las cuatro extremidades. Tono: marcada hipertonia braquial y crural, con tendencia a la retracción en flexión de codos, muñecas, dedos de la mano y rodillas. Coordinación: conservada en las cuatro extremidades de forma proporcional a la paresia. Reflejos musculares profundos: hiperreflexia global sin clonus. Reflejos cutáneos: respuesta cutáneo plantar flexora bilateral. Movimientos atetósicos leves en extremidades superiores desencadenados por el movimiento.

Además podemos destacar que en este momento la escala de Rankin modificada: 4.

Se recogen datos de las siguientes escalas: Índice de Barthel, FIM, FAM, escala Rankin, Mini Mental Test, PCA, NPI, HDRS, HARS, Escala Tinetti, Escala Berg, Evaluación de la marcha “Hospital de Sagunto” (FACHS), test Lotca II y el Índice Motor. Los valores de las diferentes escalas se pueden ver en las barras azules de la figura 2 y el test de Lotca II evolutivo en la figura 3.

Con los siguientes resultados en las diferentes escalas al ingreso se procede a la estructuración de las terapias por las diferentes unidades del centro.

El programa de rehabilitación intensiva multidisciplinar consta de 3 sesiones de neuropsicología, 3 de logopedia, 10 de terapia ocupacional y 10 de fisioterapia a la semana. Estas terapias se han llevado a cabo durante un total de 13 meses, en el período que abarca desde el 11 de Mayo de 2016 al 12 de junio de 2017.

Desde la Unidad de Neuropsicología y Psicología clínica se trabaja la capacidad de atención, organización y planificación. Con resolución de problemas y cálculo, razonamiento, memoria y control inhibitorio mediante técnicas restitutivas. Se realizó psicoterapia para la reconducción de las alteraciones emocionales/conductuales.

Desde la Unidad de Terapia Ocupacional se realizan ejercicios técnicos-terapéuticos, para mejorar la calidad de los agarres y del movimiento voluntario en extremidades superiores. Se intenta favorecer el control de tronco, con el fin de mejorar las destrezas necesarias para la mejora en las actividades de la vida diaria. Del mismo modo, se realizan sesiones de reentrenamiento de las actividades de la vida diaria básicas (aseo personal, vestido y alimentación) en contexto real.

Desde la Unidad de Fisioterapia se practican ejercicios para disminuir la espasticidad, aumentar la movilidad de MMSS y MMII, y mejorar la realización de las transferencias, el control de tronco y la tolerancia a la posición de bipedestación. Además de iniciar la reeducación de la marcha tras la normalización del tono de MMII. Todo ello a partir de movilizaciones pasivas y activo-asistidas, estiramientos, masaje, estimulación de la musculatura antagonista, trabajo con reacciones de enderezamiento, abdominales y ejercicios en posición de bipedestación.

Y desde la Unidad de Logopedia se trabaja de forma individual para mejorar la comprensión, coordinación fonorrespiratoria, aumentar el tono y movilidad de la musculatura orofacial y mejorar la inteligibilidad del habla.

Al alta el paciente esta consciente y orientado en las 3 esferas. Funciones superiores: Lenguaje: normal. Nómima y repite correctamente. Poco fluido pero sin elementos incoherentes. Habla normal. No presenta extinciones táctiles ni visuales. Pares craneales: Midriasis bilateral con reflejos fotomotor y consensuado normales. Campimetria por confrontación normal. MOE: limitación bilateral en posición extrema de la mirada. Vpc: normal. VIIpc: normal. Pares bajos normales. Motilidad: hemiparesia distal izquierda: MSI: 5/5 proximal, 4+/5 en extensión y 5/5 en flexión. MII: 5-/5 proximal, 4+/5 en flexión plantar y 4/5 en flexión dorsal. Reflejos cutáneos: respuesta cutánea plantar flexora bilateral. Reflejos musculares profundos: hiperreflexia global sin clonus. Tono: marcada hipertonia braquial y crural, con tendencia a la retracción en flexión de codos, muñecas, dedos de la mano y rodillas. Sensibilidad: superficial y profunda conservadas en las cuatro extremidades. Coordinación: conservada en las cuatro extremidades de forma proporcional a la paresia. Marcha: camina de forma autónoma parética por espasticidad de predominio en lado izquierdo compensada con el lado derecho. Bipedestación: normal. Reflejos posturales: normales

Además la escala de Rankin modificada que al ingreso era de 4, en estos momentos es de 2.

Discusión

Para evaluar el nivel cognitivo hemos utilizado el MMSE (5) y el test de Lotca II (6), además durante el trabajo se utilizaron el test de Token, la batería de evaluación neurológica de terapia ocupacional Chessington, test de vocabulario de Boston entre otras. En análisis detallado de los datos muestran que el paciente pasó de presentar al ingreso deterioro cognitivo moderado a un estado de normalidad al alta considerando valores estadificativos de MMSE y paso de 27 a 114 puntos totales en el test Lotca II.

En pacientes con DCA (Daño Cerebral adquirido) la escala más utilizada y validada para su uso en población española es la escala FIM (7). La escala FIM presenta valores desde 18 (valor mínimo) hasta 126 (valor máximo).

En la escala Rankin, que mide de manera cualitativa la discapacidad del paciente, al ingreso el paciente fue valorado en rango 4, lo que supone una discapacidad moderadamente grave; incapaz de caminar sin ayuda e incapaz de atender a las necesidades propias del cuerpo sin ayuda. Al alta el paciente se fue a su domicilio con un rango 2 que supone que presenta una discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas las actividades normales, pero es capaz de cuidar de los propios asuntos sin ayuda.

El estudio neuropsiquiátrico del test de Cummings (8) recoge información sobre la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y conductuales en pacientes con alteraciones cerebrales. Se evalúan 10 aspectos clínicos, cada subescala presenta 12 puntos para un total de 144 puntos. Donde mayor puntuación evidencia mayor alteración, el análisis se puede realizar por subgrupos o en total, se sugiere que puede ser indicativa de la severidad de la demencia.

No obstante en la valoración específica del estado de ánimo realizado con la HDRS (Hamilton Depression Rating Scale), que estadifica los valores obtenidos entre 0 a 52, se considera no deprimido por debajo de 7 puntos, depresión ligera entre 8 y 13, depresión moderada entre 14 y 18, depresión severa entre 19 y 22 y depresión muy severa si mayor de 23 puntos (9), el paciente paso de una depresión severa a un estado de normalidad.

Para la evaluación en el aspecto de la marcha y el equilibrio, se pasó el test de la marcha de Sagunto (FACHS) (10) que evalúa cinco estadios de marcha, desde la imposibilidad de la marcha hasta una marcha normal, siendo 0 el valor más bajo y el 5 el valor más alto. Al ingreso presentaba el valor más bajo con 0 puntos y al alta presentaba el valor de 4. Además se realizo el escala de Berg (11) que evalúa un total de 56 puntos. Al ingreso el paciente obtuvo 4 puntos y al alta de nuestro centro presento 55 puntos.

Los valores de las escalas analizadas al paciente en el ingreso se muestran en la figura 2 y figura 3, en un análisis detallado de dichos valores podemos ver como escalas tan significativas como Barthel o FIM sufren una importante variación.

La escala de Barthel pasa de 0 a 95 puntos, según lo parámetros de la escala, esto supone que el paciente ha pasado de presentar una dependencia total a una dependencia escasa.

En la escala FIM el sujeto pasa de 27 puntos al ingreso a 107 puntos, en un análisis detallado de dicha escala esto supone que la escala mide de 18 a 126 puntos, con un total de separación entre valores mínimo y máximos de 108 puntos. Esto condiciona que cada 1,08 suponga un beneficio de 1% en la escala, 80 puntos de mejora en la escala supone un beneficio añadido de 74,07 %.

La escala de MMSE aunque menos significativa para el análisis de este paciente y pudiendo ser un estudio cognitivo más detallado no da una idea de cómo ha cambiado el nivel cognitivo desde el ingreso. El paciente pasa de un deterioro moderado con 20 puntos, a un estado de normalidad, no obstante las escalas específicas resaltan daños cognitivos presentes en el sujeto en el alta.

Como podemos ver en la figura 3 el test de Lotca II, que ha permitido analizar la orientación, la percepción visual, la percepción espacial, la praxis, la organización visiomotora, las operaciones visiomotoras, las operaciones racionales y la atención y comprensión. El sujeto pasa de tener una puntuación total de 27 puntos con áreas que prácticamente no eran explorable a obtener 114 puntos, cumpliendo casi la totalidad de los ítem estudiados, lo que da una idea del avance cognitivo del sujeto durante el ingreso.

Si nos fijamos en el equilibrio con la escala Berg, la interpretación al ingreso con 4 puntos considera al paciente con alto riesgo de caída y por tanto no puede incluirse el grupo de inicio de bipedestación que precisa al menos 33 puntos en esta escala, durante el ingreso ha ido progresando y pasando por los diferentes grupos de capacidad motora y funcional hasta estar en el grupo de marcha funcional con 55 puntos.

El resto de escalas se pueden contemplar más detalladamente en la figura 2.

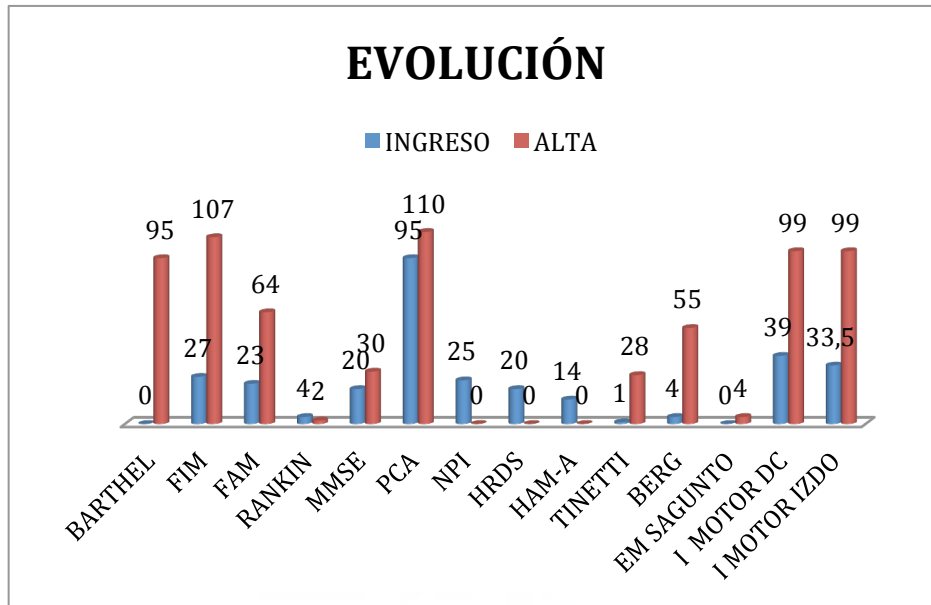


Fig 2. Diagrama de barras de las diferentes escalas desde el ingreso hasta el alta. Índice de Barthel, escala de independencia funcional (FIM), Functional Assessment Measure (FAM), escala Rankin, Mini Mental Test (MMSE), protocolo corto de evaluación de afasia (PCA), inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI), Hamilton Depresión Rating Scale (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Escala Tinetti, Escala Berg, Evaluación de la marcha “Hospital de Sagunto” (FACHS) y el Índice Motor.

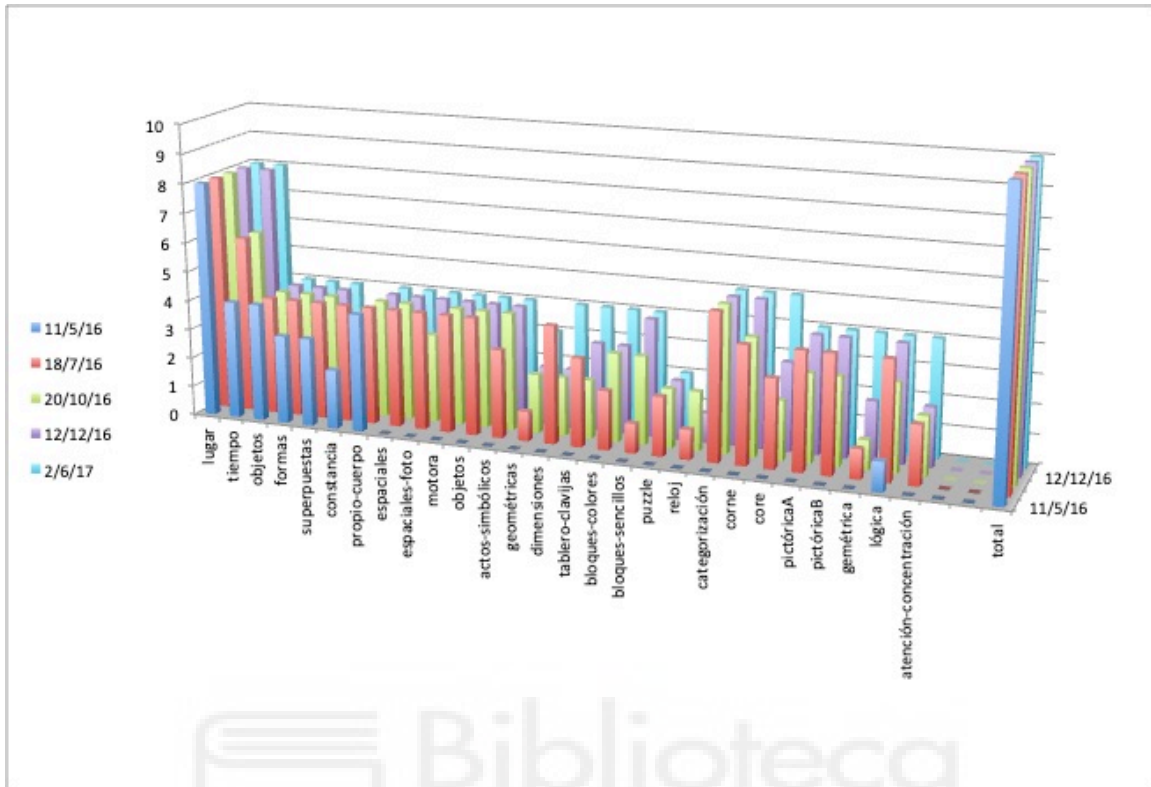


Fig 3. Evolución de los valores en los diferentes subapartados del test de LOTCA II. 5 evaluaciones en el tiempo, desde 11 de Mayo de 2016 hasta 2 de Junio de 2017.

Es importante destacar que la muerte súbita es una patología grave, que puede dejar importantes secuelas a un paciente, por lo que precisa un centro especializado en la neurorrehabilitación capaz de reconocer todas las deficiencias presentes del sujeto al ingreso, disponer de un equipo multidisciplinar capaz de ejecutar las acciones necesarias para modificar dichas deficiencias, para así conseguir minimizar los daños neurológicos ocasionados. Aunque dados los casos actuales de muerte súbita y las exigencias del deporte en la actualidad, parece necesario implementar grupos de diagnóstico precoz cardiológico que eviten estas situaciones y además reforzar las instalaciones deportivas con desfibriladores autoimplantables para minimizar el tiempo de parada de los sujetos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la familia principalmente por su consentimiento para publicar los datos de su hijo y la colaboración que han tenido tan activa en la rehabilitación intensiva y las diferentes unidades por el trabajo realizado durante el tiempo que ha estado en nuestro centro.

Bibliografía

1. Suárez-Mier MP y Aguilera B. Causas de muerte súbita asociada al deporte en España. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:347-58.
2. Boraita A. Muerte súbita y deporte. ¿Hay alguna manera de prevenirla en los deportistas?. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(4):333-6
3. Jensen-Urstad M. Sudden death and physical activity in athletes and nonathletes. *Scand J Med Sci Sports* 1995;5:279-84.
4. Weslen L, Pahlson C, Lindquist O. An increase in sudden unexpected cardiac deaths among young Swedish orienteers during 1979-92. *Eur Heart J* 1996;17:902-10.
5. M.F. Folstein, S. Folstein, P.R. Mchugh. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *JPR*, 12 (1975), pp. 189-198.
6. Itzkovich, Averbuch S, Elazar B, M Katz N. The Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment (LOTCA). Battery 2^a ed. NJ Pequannock: Maddak Inc; 2000.
7. Hamilton BB, Granger CV, Sherwin FS, et al. A uniform national data system for medical rehabilitation. IN: Fuhrer MJ, editor. *Rehabilitation Outcomes: analysis and measurement*. Baltimore, MD: Brookes; 1987. 137-47.
8. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-14.
9. Hamilton, M., A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960(23): p. 56-62.
10. Enrique Viosca, PhD, MD, José L. Martínez, MD, Pedro L. Almagro, MD, Antonio Gracia, MD, Carmen González, MD. Proposal and Validation of a New Functional Ambulation Classification Scale for Clinical Use. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1234-8.
11. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health*. 1992;83:7-11.

AGRADECIMIENTOS:

Primero agradecer al Dr. Eduardo Fernández Jover por dirigirme, educarme y comprenderme para conseguir elaborar esta tesis, sin la que su tesón no hubiera sido posible alcanzar ni tan solo el índice, ha sido mucho tiempo juntos, y que seguro le he robado gran parte de su tiempo libre, gracias de corazón.

Segundo agradecer a todas las personas que han colaborado para poder realizar las pruebas sin las que esto no hubiera salido adelante

Y finalmente a mi familia, que ha sufrido mis enfados, mis nervios, mis ausencias y todo lo que hemos puesto ha sido en equipo para que yo pueda estar ahora presentando mi tesis. Gracias Elisabet, Carmen, Heriberto, María y Leticia.