

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

NUEVA METODOLOGÍA DE ESTIMULACIÓN DEL ELECTORRETINOGRAMA A PATRÓN EN EL GLAUCOMA

Dra. Melba Márquez Fernández,¹ Dra. María Cáceres Toledo,¹ Dr. Francisco García González² y Lic. Gisela Cartaya Sardiñas³

RESUMEN: Se realiza una nueva metodología de estimulación para la exploración del electroretinograma a patrón (PERG) en el diagnóstico del glaucoma para lo cual se utilizaron 2 grupos, uno normal y otro portador de la enfermedad comprobando la efectividad por la prolongación del tiempo y disminución de su amplitud. Se estudiaron la efectividad de la estimulación del área de Bjerrum y la sensibilidad de la onda N95.

DeCS: GLAUCOMA/diagnóstico; ELECTORRETINOGRAFIA/métodos; ENFERMEDADES DE LA RETINA/diagnóstico.

En 1964, *Riggs* describe una nueva forma de estimulación para la obtención del electroretinograma (ERG) usando patrones estructurados que podían ser cuadrados, barras o sinusoides en los que se alternaban el blanco y el negro manteniendo igual luminancia. A la respuesta así obtenida se le llamó electroretinograma a patrón (ERG-P).^{1,2} El método se generalizó en la clínica años más tarde (1972-1979), después de los trabajos de *Holliday* y de la introducción del electrodo de banda de oro diseñado por *Arden*.^{2,3}

Durante años el lugar específico que genera el ERG-P fue controvertido, finalmente, después de numerosos estudios, se llegó a la conclusión de que el ERG a patrón está compuesto de 2 respuestas, una generada por los cambios locales de luminancia, originada por las mismas células de ERG a *flash* y una respuesta específica al estímulo estructurado, generada por las células ganglionares (*Maffei y Fiorentini*, 1981-1985).

Esto ha conllevado a la aplicación clínica del método en diversas enfermedades

¹ Especialista de II Grado en Oftalmología.

² Especialista de II Grado en Oftalmología. Profesor Auxiliar.

³ Técnica de Oftalmología.

que afectan el nervio óptico, entre ellas el glaucoma.^{4,5}

El glaucoma crónico es una enfermedad de comienzo insidioso, por lo que su diagnóstico es complejo en fases precoces de la enfermedad.

Estudios histopatológicos han demostrado que aunque en el glaucoma se afectan todos los tipos de células ganglionares, el daño inicial se produce en las células ganglionares magnocelulares perifoveales, es decir, las células que detectan el movimiento y los cambios de contraste.^{3,6,7} Así tenemos que *Fernández-Tirado FJ* y otros (1994) en un estudio de 42 pacientes, 14 normales, 16 sospechosos de glaucoma y 12 glaucomatosos, reporta diferencias significativas con el grupo control, fundamentalmente dadas por disminución de la amplitud de la onda N95.⁸

Arden y Hitchings (1992-1995) encontraron alteraciones en el ERG-P en el 43 % de sus casos dados por reducción de la amplitud.³

Wanger y Persson (1983) estudiaron 11 pacientes con glaucoma unilateral, compararon los valores del ERG-P del ojo glaucomatoso con la respuesta del ojo normal reportando en 10 de los 11 pacientes disminución de la amplitud del ERG-P.⁹

Odom y otros (1990) estudiaron 30 sujetos, 15 normales y 15 glaucomatosos con 2 condiciones de estimulación diferentes, *flicker* macular y patrón a reversión, la primera a 10 y 20 Hz, la segunda a 4 y 10 Hz, todos los pacientes con glaucoma tenían amplitud del electrorretinograma disminuida en relación con el grupo de control. La mayor reducción de la amplitud se observó en el *flicker* electrorretinograma a 10 Hz y en el ERG-P a los 4 Hz.¹⁰

Jacobi y otros (1994), estudiaron la variabilidad y reproductibilidad intraindividual del ERG-P en 20 sujetos sanos con diferentes condiciones de estimulación, con

intervalo de 7 días, no encontrando diferencias estadísticamente significativas de los parámetros del ERG-P entre las diferentes condiciones del primer y séptimo día.¹¹

En el presente trabajo motivado por los resultados antes expuestos y en la búsqueda de un método más sensible para la detección precoz de cambios en la retina ocasionados por el glaucoma, describimos una técnica de obtención del ERG-P propuesta por *Watanabe I.* y otros¹² que utiliza 2 formas de estimulación con patrones estructurados a las que llamaremos campo completo (CC) y enmascaramiento (EM).

Métodos

MUESTRA

A manera de ejemplificar la técnica que se describe a continuación, ésta se realizó en 8 sujetos normales como grupo control y en 8 pacientes con diagnóstico establecido de glaucoma crónico de ángulo abierto, provenientes de la consulta especializada de glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", con edades entre 20 y 50 años, agudeza visual de 1,0 – 0,8 relación copa/disco (C/D) entre 0,1 – 0,5 con aumento de la mancha ciega como alteración del campo visual.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

La prueba se realizará en la oscuridad, sentado el paciente frente al monitor a la distancia de 1 m, sin adaptación previa a la oscuridad. Cada ojo se examinará por separado.

Se usará como electrodo activo, el electrodo de banda de oro diseñado por *Arden* colocado en el párpado inferior. El electro-

do negativo se colocará a 1 cm del canto externo del ojo que se va a examinar para evitar contaminación con la actividad cortical. Como electrodo de tierra, se utilizará un electrodo de disco de plata (al igual que el negativo), colocado en la región frontal. El motivo por el cual no utilizamos como electrodo activo un electrodo corneal, es evitar la distorsión de la imagen estructurada con la consecuente alteración de la respuesta.

Existen otros modelos de electrodos además del diseñado por *Arden* como el DTL creado por *Dawson, Trick y Litzkow*,⁴ que también puede ser utilizado.

La estimulación será de 2 formas con un monitor y un patrón en tablero de damas blanco y negro, con un tamaño de cuadrado de 16 mm, una frecuencia de reversión de 4 ciclos por segundo, un contraste del 100 % y tiempo de análisis de 400 ms.

Los filtros de banda de frecuencia serán entre 1 y 30 Hz. El equipo que se usará es un electrorretinógrafo modelo EREV 85 de la firma Lace-electrónica.

Una forma de estimulación utiliza el área completa del monitor con un ángulo visual de sustentación de 14,3 grados, la que llamaremos a campo completo (CC).

La otra forma de estimulación, ocluye el área central, dejando un anillo de estimulación paracentral en correspondencia con la proyección del área de *Bjerrum*. A esta forma le llamamos enmascaramiento (EM). La prueba se iniciará con la estimulación a CC.

Se determinarán los parámetros tiempo y amplitud de los componentes P50 y N95 de cada área estimulada y el cociente de valores de la amplitud EM/CC.

La amplitud de la onda P50 se medirá desde la deflexión negativa que la precede, hasta el pico de onda, la amplitud de la onda N95 se medirá desde el pico de P50 hasta el pico de N95, denominada NP en los trabajos de *Fernández-Tirado*.³

El tiempo se medirá desde el estímulo hasta el pico de cada onda que se va a analizar. Se promediarán 100 respuestas.

La exploración a los pacientes se realizó con el consentimiento de estos, por el mismo personal y en igualdad de condiciones.

Los casos bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores o colirios que modifiquen el área pupilar, lo suspenderán 15 días previos a la prueba.

Serán excluidos los pacientes que además del glaucoma padezcan otra enfermedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se examinaron los valores normales de ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OI) con la finalidad de evaluar si era posible trabajar con la media de los 2 ojos. Esa comparación no arrojó diferencias significativas en ningún caso por lo que se trabajó con el valor medio de ambos ojos.

Se compararon los 2 grupos (normales y glaucomatosos) con relación a cada onda y al cociente EM/CC \times 100. También se compararon dentro de cada grupo los valores de CC y EM y para cada onda.

Para el primer caso se utilizó la t de Student para muestras independientes y para el segundo la t de Student para muestras pareadas.

Se emplearon pruebas paramétricas a pesar de lo pequeño de las muestras porque estas variables tienden a distribuirse simétricamente y con gran parecido a una distribución de *Gauss*.

Resultados

Con la técnica descrita se obtuvo un registro con 4 respuestas de ERG-P, cada una compuesta por una pequeña deflexión

negativa, seguida de una onda positiva más amplia a la que siguió una deflexión negativa más lenta y de mayor amplitud que la onda positiva, que se corresponden con las ondas N35, P50 y N95 descritas por otros autores³ para el ERG-P.

Se analizaron las 3 primeras respuestas de cada forma de estimulación (CC y EM) para cada caso de ambos grupos (normales y glaucomatosos).

En el grupo control, la onda P50 se analizó en 6 de los 8 casos y la onda N95 se analizó en todos (los 8 sujetos).

En la tabla 1 se muestra la media de los valores de amplitud y tiempo implícito de la onda P50.

TABLA 1. Onda P50. Comparación de CC con EM. Normales

	Media	N	Desviación típica
CCP50LatMedia	57, 1667	6	3, 0867
EMP50LatMedia	55, 6333	6	3, 0043
CCP50 AmpMedia	4, 1861	6	, 5665
EMP50AmpMedia	2, 2528	6	, 5806

Aunque la diferencia de los valores entre las 2 formas de estimulación no es estadísticamente significativo, se evidencia un acortamiento del tiempo con la estimulación por enmascaramiento así como una disminución de la amplitud. Igual comportamiento observamos en la onda N95 (tabla 2), aunque en esta onda la dife-

rencia entre las 2 formas de estimulación (CC-EM) es más evidente y tiene significación estadística para la amplitud (tabla 3).

TABLA 2. Onda N95. Comparación de CC con EM. Normales

	Media	N	Desviación Típica
CCN95LatMedia	94, 7188	8	4, 6503
EMN95LatMedia	91, 8875	8	7, 3523
CCN95AmpMedia	4, 9708	8	1, 2643
EMN95AmpMedia	2, 8396	8	, 7533

Grupo glaucomatoso: Se analizaron las ondas P50 y N95 de los 8 pacientes según método descrito.

Los valores obtenidos se muestran en las tablas 4 y 5, donde podemos ver un comportamiento similar al grupo control dado por la disminución del tiempo de las ondas y una disminución de la amplitud a la estimulación con EM en comparación con la estimulación a CC. Con significación estadística para la amplitud de la onda N95 (tabla 6).

En las tablas 7 y 8 se exponen los resultados de la comparación de cada variable analizada entre normales y enfermos para las 2 formas de estimulación y el cociente de la amplitud de las ondas. Hay una prolongación del tiempo de culminación en ambas ondas de los pacientes glaucomatosos a la estimulación con CC y una disminución de la amplitud en ambas formas de estimulación.

TABLA 3. Prueba de muestras relacionadas. Normales

	Media	Desviación típica	Diferencias relacionadas		Sig. (bilateral)
			Intervalo de confianza para la diferencia Inferior	Superior	
CCN95LatMedia	2, 8312	6, 1282	2, 2920	7, 9545	, 233
EMN95LatMedia					
CCN95AmpMedia	2, 1312	1, 0086	1, 2880	2, 9745	, 001
EMN95AmpMedia					

TABLA 4. Onda P50. Comparación de CC con EM. En glaucoma

	Media	N	Desviación típica
CCN50LatMedia	60, 1688	8	3, 9324
EMN50LatMedia	58, 7750	8	10, 2056
CCN50AmpMedia	3, 4396	8	, 3630
EMN50AmpMedia	1, 7771	8	, 4853

TABLA 5. Onda N95. Comparación de CC con EM. En glaucoma

	Media	N	Desviación típica
CCN95LatMedia	100, 2250	8	6, 5164
EMN95LatMedia	97, 9062	8	12, 2155
CCN95AmpMedia	4, 6896	8	1, 8600
EMN95AmpMedia	2, 7937	8	1,1305

TABLA 6. Prueba de muestras relacionadas. Pacientes con glaucoma

	Media	Diferencias relacionadas		Sig. (bilateral)
		Desviación típica	Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior Superior	
CCN95LatMedia	2, 3188	17, 5016	12, 3130 16, 9505	, 719
EMN95LatMedia				
CCN95AmpMedia	2, 1312	1,1701	, 9176 2, 8740	, 003
EMN95AmpMedia				

TABLA 7. Onda P50. Comparación de normales y glaucomatosos

	Grupo	N	Media	Desviación típica
CCP50LatMedia	Normales	6	57, 1667	3, 0867
	Con glaucoma	8	60, 1688	3, 9324
EMP50LatMedia	Normales	6	55, 6333	3, 0043
	Con glaucoma	8	58, 7750	10, 2056
CCP50AmpMedia	Normales	6	4, 1861	, 5665
	Con glaucoma	8	3, 4396	, 3630
EMP50AmpMedia	Normales	6	2, 2528	, 5806
	Con glaucoma	8	1, 7771	, 4853
P50ratioMedio	Normales	6	53, 4359	10, 0295
	Con glaucoma	8	51, 8396	10, 6446

TABLA 8. Onda N95. Comparación de normales y glaucomatosos

	Grupo	N	Media	Desviación típica
CCP95LatMedia	Normales	8	94, 7188	4, 6503
	Con glaucoma	8	100, 2250	6, 5164
EMP95LatMedia	Normales	8	91, 8875	7, 3523
	Con glaucoma	8	97, 9062	12, 2155
CCP95AmpMedia	Normales	8	4, 9708	1, 2643
	Con glaucoma	8	4, 6896	1, 8600
EMP95AmpMedia	Normales	8	2,8396	, 753
	Con glaucoma	8	2,7937	1,1305
P95ratioMedio	Normales	8	58, 6549	14, 1549
	Con glaucoma	8	63, 6295	18, 8493

El cociente de la amplitud (EM/CC) para la onda P50, tiene un valor inferior en los pacientes con glaucoma (51,8 %) que en los sujetos normales (53,4 %), pero en la onda N95 esto se invierte, el valor del cociente de los enfermos es del 63 % y el de los normales del 58 %.

Discusión

Como se ha demostrado en el glaucoma crónico simple se afectan las células ganglionares de la retina, principalmente las magnocelulares perifoveales sensibles al movimiento y cambios de contrastes.^{1,2,13} Se cree que la disminución de la perfusión causada por el aumento crónico de la presión intraocular es la causa de la degeneración de las células ganglionares magnocelulares y de que se produzca el daño en las parvocelulares.¹³

Los métodos utilizados en el diagnóstico precoz del glaucoma tienen varias limitaciones. La fotografía de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) presenta alteraciones 5 años antes de manifestarse el daño en los estudios campimétricos o en la morfología del nervio óptico, pero es necesaria la degeneración del 50 % de la CFNR para que la pérdida de estas puedan detectarse en la fotografía.¹³ Las técnicas morfométricas detectan alteraciones cuando ya ha degenerado una proporción considerable de las células ganglionares.^{7,14}

El ERG-P generado por las células ganglionares de la retina como respuesta a un estímulo estructurado se ha propuesto como un método útil para la detección precoz del daño glaucomatoso en la retina.^{3,15,16} Sin embargo, las discrepancias existentes entre los resultados obtenidos de sujetos normales y glaucomatosos, además de las variaciones de las respuestas intraindividual e interindividual,¹¹ han llevado a los investi-

gadores a la búsqueda de nuevas técnicas dentro del método con el objetivo de obtener mejores resultados.

Graham y otros¹⁷ en 1994 estudiaron 26 sujetos normales y 8 pacientes con glaucoma a través del ERG-P utilizando la estimulación por hemicampos (superior e inferior) con una frecuencia de reversión de 3,75 ciclos/s, analizando el cociente de la amplitud hemicampo superior/hemicampo inferior, basados en estudios que demuestran que el área retiniana temporal inferior es la más sensible a los daños del glaucoma.³

Nosotros, basados en el trabajo de *Watanabe* hemos utilizado como variante la estimulación con enmascaramiento del área central, de manera que el área de estimulación sea un anillo paracentral, tomando en cuenta que los defectos glaucomatosos del campo visual se originan en la región de *Bjerrum*, por lo que un estudio selectivo de esa área debe ser más efectivo.

Para la prueba utilizamos un tamaño de cuadrado de 16 mm (41 min de arco), ya que la máxima sintonización espacial de la onda N95 se observa entre los 25 y 50 min de arco. El ángulo visual fue de 14,3 grados para poder registrar la actividad del área macular y paramacular.³

El registro simultáneo de estas áreas (macular y paramacular) había sido empleado anteriormente por *Bagolini* y *Porciatti* utilizando como estímulo 2 cuadrados contiguos que alternaban el blanco y negro, manteniendo sin cambios el resto del área de estimulación con igual luminancia.¹⁸

Con la técnica de *Watanabe* nosotros obtuvimos tanto las respuestas de los sujetos normales como en las de los pacientes glaucomatosos una disminución de la amplitud de ambas ondas (P50, N95), a la estimulación con EM, que pudiera estar relacionada con la disminución del área esti-

mulada, a pesar de tener significación estadística para la onda N95. Cuando realizamos el estudio comparativo entre los 2 grupos esta disminución de la amplitud es ligeramente mayor en el grupo de los enfermos al tener disminuida la amplitud a la estimulación a CC.

También en la comparación entre los 2 grupos se destaca la prolongación del tiempo de culminación de las ondas en el grupo de los enfermos de glaucoma, dato también observado por *Komata* y otros. Este investigador correlacionó las latencias del ERG-P (P50-N95) con la percepción al contraste y la perimetría estática en sujetos normales y glaucomatosos. Observó además de la prolongación de las latencias (entiéndase por tiempo implícito), que sus valores se correlacionaban fuertemente con la sensibilidad al contraste pero que solo la latencia de P50 se relacionaba con los índices perimétricos.¹⁹

Teniendo en cuenta las variaciones de las respuestas en relación con la edad, fijación inestable durante la prueba, movimientos oculares, etc., hemos realizado la determinación del cociente de la amplitud EM/CC para ambas ondas, encontrando que solo para la N95 este se comportó como una variable útil.

Este concepto de evaluación del cociente de 2 valores ha sido utilizado en otros

campos de la electrofisiología, como por ejemplo en la electro-oculografía el cociente de Arden es igual a la amplitud máxima de luz/amplitud mínima de oscuridad $\times 100$.

De acuerdo con nuestros resultados podemos decir que el cociente EM/CC de la onda N95 es útil para el diagnóstico de glaucoma, no así el cociente P50.

Por todo lo anterior concluimos que el ERG-P con estimulación del área de *Bjerrum* produjo en las ondas P50 y N95 un acortamiento del tiempo y una disminución de la amplitud; que la estimulación a la frecuencia de 4 ciclos por segundo permite la identificación de todos los componentes del ERG-P; que no se detectaron diferencias interoculares en los valores obtenidos para las variables tiempo y amplitud de ambas ondas en los 2 grupos estudiados; que al comparar los grupos normales y glaucomatosos, se observó una prolongación del tiempo y una disminución de la amplitud del ERG-P en los glaucomatosos con ambas formas de estimulación; que la onda N95 resultó ser más sensible en cuanto a los cambios de amplitud y en el cociente EM/CC sobre todo para el grupo de los enfermos y que en el ERG-P por estimulación del área de *Bjerrum* debe realizarse el análisis del cociente de la amplitud EM/CC además del estudio de las variables tiempo y amplitud.

SUMMARY: A new stimulation methodology was applied to explore the pattern electroretinogram (PERG) in the diagnosis of glaucoma. 2 groups were used, a normal one and the other carrier of the disease. The effectiveness was proved by the time prolongation and the reduction of its amplitude. The efficacy of the stimulation of the Bjerrum area and the sensitivity of the N95 wave were also studied.

Subject headings: GLAUCOMA/diagnosis; ELECTRORETINOGRAPHY/methods; RETINAL DISEASES/diagnosis.

Referencias bibliográficas

1. Fishman AG, Sokol S. Electrophysiologic testing: in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1990.
2. Porciatti V. Non linearities in the focal ERG evoked by pattern and uniform-field stimulation. *Vis Sci* 1987;(8):1306-13.
3. Fernández FJ, Almarcegui C, Honrubia FM. Las técnicas electrofisiológicas en el diagnóstico precoz del glaucoma. En: Honrubia FM, García-Sánchez J, Pastor JC. Diagnóstico precoz del glaucoma: Madrid: Talleres Gráficos Edelvives, 1995:53-75.
4. Prager TC, Saad N, Schweitzer C, García CA, Arden BG. Electrode comparison in pattern electroretinography. *Invest Ophthalmol* 1992;33:390-4.
5. Lowitzsch K, Welt R. Pattern-reversal visual evoked potentials and electroretinography in the early diagnosis of chronic simple glaucoma. *Verwandte Geb* 1991;4:217-23.
6. Hull BM, Drasdo N. The influence of age on the pattern-reversal electroretinogram. *Ophthalm Physiol Opt* 1990;10:49-53.
7. Fernández FJ, Rochera J, Sánchez A, Larrosa JM, González I, Honrubia FM. El componente N95 del pattern electroretinograma en la hipertensión ocular. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 1996;70:509-14.
8. Fernández-Tirado FJ, Veles P, Pablo L, Honrubia FM. Electrophysiological methods in early glaucoma detection. *Acta Ophthalmol* 1994;2:168-74.
9. Wanger P, Persson HE. Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1983;6:749-53.
10. Odom JV, Feghali JG, Jin JC, Weinstein GW. Visual function deficits in glaucoma. Electroretinogram pattern and luminance nonlinearities. *Arch Ophthalmol* 1990;108(2):222-7.
11. Jacobi PC, Walter P, Brunner R, Krieglstein GK. Reproducibility and intraindividual variability of the pattern electroretinogram. *Ger J Ophthalmol* 1994;4-5:216-9.
12. Watanabe I, Iijima H, Tsukara S. The pattern electroretinogram in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1989;73:131-5.
13. Fernández FJ, Ucles P, Honrubia FM. Electroretinograma de patrón y potenciales evocados visuales en el diagnóstico precoz del glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 1995;68:547-54.
14. Fernández FJ, Almarcegui C, Larrosa JM, Sánchez A, Valdizan JR, Honrubia FM. Análisis electrofisiológico en sospechosos de glaucoma. Correlación con el campo visual y disco óptico. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 1997;72:645-52.
15. Celesia G. Anatomy and physiology of visual evoked potentials and electroretinograms. *Neuro Clin* 1988;6:657-79.
16. Vaegan Buckland L. The spacial distribution of ERG losses across the posterior pole of glaucomatous eyes in multifocal recording. *Australian and N Egl J Ophthalm Suppl* 1996;24:28-31.
17. Graham SL, Wong VA, Drance SM, Mikelberg FS. Pattern electroretinograms from hemifields in normal subjects and patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(9):3347-56.
18. Bagolini B, Porciatti V, Falsini B, Scalia G. Simultaneously recorded macular and paramacular ERGs in diseases affecting the central retina. *Doc Ophthalmologica* 1988;68:273-82.
19. Komata M, Shirao Y, Watanabe M, Kawasaki K. Delay of pattern electroretinogram peaks and its correlation to contrast threshold for motion perception in glaucoma. *Ophthalmic Res* 1995;27(2):110-7.

Recibido: 10 de agosto de 2001. Aprobado: 5 de octubre de 2001.

Dra. *Melba Márquez Fernández*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana, Cuba.