

Obtención, interpretación y usos del electroretinograma multifocal

Obtaining, interpreting and using the multifocal electroretinogram

Eliecer Pérez García,^I Odalaisys Hernández Echevarría,^I Yoel Rodríguez Martín,^{II} Julio Gómez González

^I Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Neurología y Neurocirugía "Dr. José Rafael Estrada González". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las pruebas electrofisiológicas oculares constituyen un variado grupo de herramientas diagnósticas de extrema relevancia, sobre todo por su objetividad. El electroretinograma multifocal se encuentra entre los más novedosos y promisorios de este selecto grupo y, a la vez, entre las de mayor complejidad de obtención. Se realiza una revisión bibliográfica de los aspectos relacionados con la obtención, representación y aplicaciones clínicas del electroretinograma multifocal.

Palabras clave: electroretinograma multifocal; aplicación clínica.

ABSTRACT

The ocular electrophysiological tests are a varied group of extremely relevant diagnostic tools that stand out because of their objectivity. The multifocal electroretinogram is among the most novel and promising in this selected group, but at the same time, it is one of the most complex to be obtained. A literature review of the aspects related to obtaining, representation and clinical applications of the multifocal electroretinogram was made and presented in this paper.

Key words: multifocal electroretinogram; clinical application.

INTRODUCCIÓN

La electrofisiología es la ciencia que se encarga del estudio de las propiedades eléctricas de células y tejidos biológicos.¹ En diferentes especialidades médicas tiene una amplia aplicación, sobre todo con fines diagnósticos e investigativos. A nivel ocular, hasta hace muy poco tiempo esta rama había jugado un papel más dirigido al campo de la investigación que a la práctica clínica.

Un mejor entendimiento del origen celular de los diferentes componentes del electroretinograma (ERG) demostrados primeramente por *Granit* en sus trabajos; el desarrollo progresivo de los dispositivos de registro con la introducción de los electrodos a forma de lentes de contacto; los avances en la informática que han posibilitado el mejoramiento de la relación señal-ruido,² unido al establecimiento de protocolos internacionales de procedimientos para las distintas pruebas, que han permitido comparar investigaciones realizadas en distintos laboratorios, han posibilitado la incorporación de las técnicas electrofisiológicas a la práctica clínica diaria como una poderosa herramienta en el estudio y seguimiento de las patologías oftalmológicas. Esto ha posibilitado, además, la realización de pronósticos funcionales esperables tras cirugía, así como la valoración objetiva de pacientes no colaboradores o sospechosos de simulación, entre otras.³

El ERG es un potencial en masa, resultante de la suma de la actividad eléctrica de todas las células de la retina, el cual constituye una técnica clínica bien establecida para evaluar la función retiniana global.⁴ Tiene el inconveniente de que defectos retinianos localizados relativamente extensos puedan pasar inadvertidos en este estudio a campo completo.⁵ Además, el ERG mediado por el sistema de los conos en condiciones fotópicas es menos comprendido, sobre todo porque los componentes celulares de esta vía son más complejos, ya que participan células bipolares tanto tipo On como Off. Este sistema es espacialmente más heterogéneo, ya que tanto el número como la naturaleza de sus células sufre cambios dramáticos con la excentricidad retinal desde la fóvea hacia la periferia, lo que varía la contribución local en cada localización al ERG de campo completo. Todo esto, unido a que muchas de las patologías del sistema de los conos afectan tan solo regiones locales de la retina, constituyen limitaciones para el estudio de la actividad de la retina humana normal con el ERG de campo completo.⁶

El electroretinograma multifocal (ERG-mf) constituye una de las más novedosas técnicas de electrodiagnóstico a nivel ocular, y ha venido a satisfacer los numerosos intentos por encontrar un mapa objetivo de la función visual mediada específicamente por el sistema de los conos,⁷ que se correlacione mejor con lesiones localizadas y que además brinde información sobre la función macular.⁸ A pesar de que es posible la obtención del ERG-mf mediado por el sistema de bastones, el mantenimiento de la adaptación a la oscuridad durante el registro es muy difícil y los efectos de la dispersión de la luz son mayores en dichas condiciones, todo lo cual hace del mismo un verdadero reto en el escenario clínico.⁹

Los primeros esfuerzos por crear un mapa de la función visual utilizando la electrofisiología consistieron en estimulaciones secuenciales de diferentes localizaciones en el campo visual, lo cual resultaba sumamente tedioso tanto para el examinador como para el examinado, con una relación señal-ruido bajas.⁷ En 1992 surgió el ERG-mf gracias a los artificios de *Sutter* y *Tran*,^{10,11} el cual hace posible la obtención simultánea de múltiples respuestas electroretinográficas a luz difusa focales en diferentes localizaciones retinianas, en cortos períodos de tiempo, lo que permite juzgar la función retiniana de una manera no invasiva y objetiva.²

SISTEMAS DE REGISTROS DEL ELECTORRETINOGRAMA MULTIFOCAL

A pesar de que el ERG-mf lleva ya más de 20 años de uso, constituye un tema sumamente fascinante y donde todavía existen numerosas controversias e interrogantes por esclarecer, lo que nos motiva a realizar la siguiente revisión bibliográfica, con el objetivo fundamental de confeccionar un documento que aborde de la manera más detallada y sencilla posible, tan escarpado contenido, de manera que se facilite su estudio a cualquier profesional, sin ser especialista en la temática en cuestión.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTÍMULO

Generalmente consiste en áreas hexagonales que van haciéndose más amplias a medida que se hacen más excéntricas.¹² En los individuos sanos, a nivel foveal, existe una mayor concentración de elementos celulares retinianos y, por tanto, una mayor densidad de la actividad eléctrica, lo cual disminuye hacia la periferia. Este aumento del área de cada sector, a medida que se tornan más excéntricos, persigue el objetivo de lograr una igualdad en la amplitud de respuesta en personas sanas (Fig. 1). En algunos casos se pueden utilizar arreglos de hexágonos con otras características, como por ejemplo, de igual tamaño independientemente de su ubicación, lo cual persigue objetivos precisos como puede ser la evaluación de sujetos con fijación excéntrica.¹³

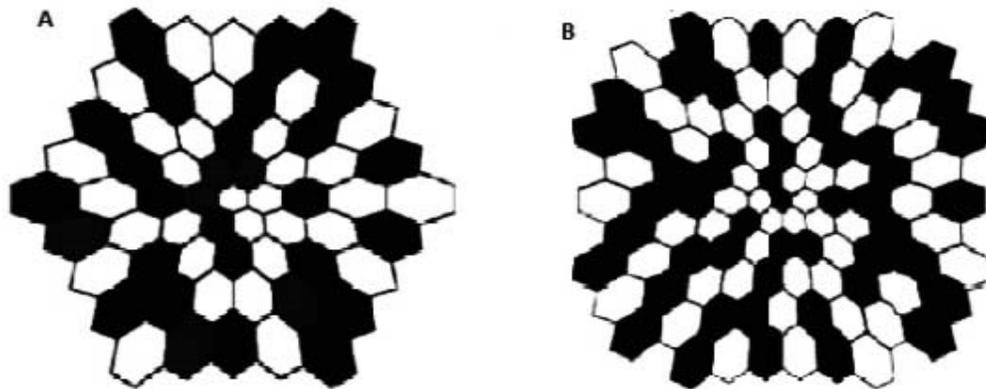


Fig. 1. Esquema del estímulo utilizado para el registro de un ERG-mf. El 1A muestra un arreglo de 61 hexágonos mientras que en el 1B se presenta uno de 103. Los hexágonos en blanco representan aquellos que se encuentran encendidos mientras que los negros son los apagados.

El número de hexágonos a emplear puede ser de 61, 103 e incluso 241. A medida que menor sea el número de hexágonos mayor es la amplitud de la respuesta por sectores, pero menor resolución espacial se logra. Además, el número de hexágonos también influye en la duración del examen con un promedio de 4 minutos en el caso de 61 y aproximadamente 8 en el de 103. Por tanto, los arreglos de hexágonos mayores y con menor duración del examen (arreglo de 61) son recomendados para sondeos generales de la función macular, mientras que el de 103 es más apropiado para evaluar función foveal y mapear límites externos de los defectos retinales. Los arreglos muy pequeños (241 hexágonos) permiten detectar defectos muy sutiles e irregulares. La repetición de exámenes permite confirmar anomalías pequeñas y sutiles.¹⁰

En el caso del arreglo de 103 hexágonos el central subtiende aproximadamente 3 grados, y los más excéntricos, más de 7 grados.¹⁴ Independientemente del número de sectores empleados el área total debe ser entre 20 y 30 grados a cada lado del punto de fijación, por lo que la distancia al estímulo debe variarse adecuadamente, según el tamaño del monitor utilizado, para lograr dichas proporciones.¹⁰

La luminancia de los hexágonos encendidos debe ser de 100-200 cd/m² y en los apagados deben ser tan oscuros que logren un contraste del 90 % o mayor; por tanto, la luminancia media de la pantalla durante la prueba se mantiene entre 50-100 cd/m²,¹⁰ aunque estos parámetros varían en dependencia del monitor utilizado para la estimulación, lo cual a su vez influye en los resultados obtenidos. *Kaltwasser* y otros reportan variaciones tanto de la latencia como de la amplitud de la respuesta al utilizar un monitor LCD (*Liquid Crystal Display*) como estimulador, con respecto al monitor CRT (*Cathode Ray Tube*), por existir una mayor luminancia del primero.¹⁵

¿CÓMO SE LOGRA LA OBTENCIÓN DE LAS RESPUESTAS DE LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES?

Los sistemas de registros del ERG-mf estimulan al unísono las áreas a analizar, y se genera una respuesta bioeléctrica que es igual a la sumatoria de las respuestas locales, y que es lo que registra un electrodo activo, similar al utilizado en el ERG convencional y colocado en la córnea. Por tanto, deben tener mecanismos que estimulen de una manera diferenciada las regiones retinianas, de manera que logren "etiquetar" las múltiples respuestas obtenidas, y posibiliten así la identificación y la segregación de cada una de ellas. Existen dos estrategias diferentes para lograr este objetivo: una basada en el análisis de las frecuencias y la otra se basa en el análisis de series temporales.⁸

Las estrategias basadas en el análisis de frecuencias estimulan cada una de los *locus* retinianos con diferentes frecuencias temporales, cercanas todas a los 30 Hz y con niveles de luminancia media correspondiente a condiciones fotópicas (para lograr respuesta del sistema de los conos). Posteriormente la respuesta global obtenida es analizada utilizando una transformada rápida de Fourier que permite la separación de los componentes. Este tipo de sistemas ha sido utilizado más con fines experimentales que en la práctica clínica.⁸

Las estrategias basadas en el análisis de series temporales, emplean secuencias binarias pseudorandomizadas; binarias porque cada hexágono puede estar en solo dos estados: encendido o apagado en cada momento; y pseudorandomizada porque la alternancia de encendido y apagado no es un proceso controlado de manera aleatoria o al azar, sino que es siempre la misma secuencia en las diferentes localizaciones y solamente desplazada o corrida en el tiempo en cada uno de ellos.¹⁶ Por ser esta la más ampliamente utilizada con fines clínicos será la que abordaremos en profundidad. A pesar de que existen varios sistemas de registro en el mercado, abordaremos solo el VERIS de la compañía *Electro-Diagnostic Imaging* (EDI) de Estados Unidos, por ser el de referencia a nivel mundial y el RETIScan de la *Roland Consult* alemana, que es con el que contamos en Cuba. Ambos utilizan unas secuencias de estimulación denominadas secuencias-m, cuyo algoritmo no es exactamente igual, pero sí mantienen el mismo principio general.⁸

En el sistema VERIS la secuencia total está subdividida en intervalos de tiempo constante denominados período base (pb), que varían en las diferentes secuencias utilizadas. En las de 75/seg, que es una de las más comunes, cada pb tiene una duración de 13,3 ms (Fig. 2). No en todos los pb aparecen estímulos luminosos, ni tampoco cuando lo hacen, se mantienen encendidos durante el tiempo total de este, sino solo en su fase inicial. Por tanto, los estímulos luminosos aparecen en un período

de tiempo que es siempre un múltiplo de la duración del pb utilizado.¹⁰ La duración de cada estímulo está determinada por el denominado tiempo de respuesta que no va a ser más que el tiempo que toma un elemento local de la pantalla (pixel) en pasar desde su estado inactivo (negro) al activo o iluminado (blanco) y regresar nuevamente a su estado inactivo inicial (negro) y que está determinado por el tipo de cromóforo de la pantalla en cuestión. En el caso de las pantallas de tubo de rayos catódicos (CRT), este tiempo generalmente es menor de 2 ms, mientras que en algunos monitores de cristal líquido (LCD) pueden ser de hasta 25 ms. Siempre el tiempo de respuesta debe ser considerablemente menor que el período base utilizado. Por consiguiente, es la pantalla utilizada (según su frecuencia de trama) la que determina la duración de los períodos base.¹⁰

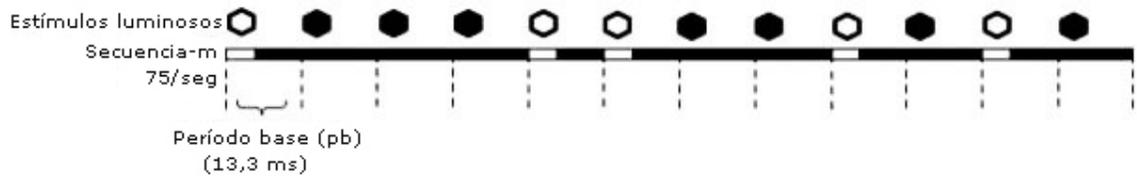


Fig. 2. Representación gráfica de una secuencia-m de 75/seg en el sistema VERIS. Los sectores en blanco representan los estímulos luminosos, los cuales se encuentran limitados solo a los momentos iniciales del período base.

En el sistema RetiScan la secuencia de estimulación está dividida en pasos activos (m-frame) de 16,6 ms de duración, seguidos por 4 pasos de inactividad (f-frame), también de 16,6 ms de duración cada uno de ellos, lo que representa 66,7 ms sin que aparezca un estímulo luminoso. Por tanto, el tiempo total entre los pasos activos de la secuencia-m es de 83,3 ms (Fig. 3).¹⁷

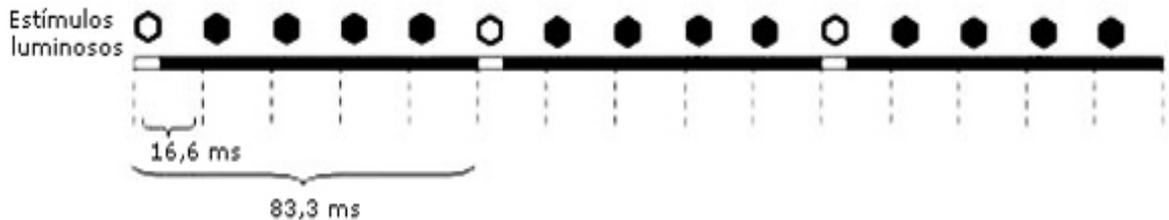


Fig. 3. Representación gráfica de la secuencia de estimulación en el sistema RetiScan.

El tiempo de retraso en el ciclo de estimulación de un hexágono con respecto al resto, combinado con una juiciosa selección de la secuencia de estimulación, suministra la contribución de la repuesta focal, lo que posibilita su extracción de la señal total por medio de una correlación cruzada simple.¹⁰

Esta técnica de entrada múltiple de señal suele denominarse como técnica de "ruido blanco", y pertenece al campo de análisis de sistemas no-lineales. La extracción de la contribución de la respuesta focal del registro resulta en componentes denominados Kernels, término que conceptualmente es similar a los derivados del análisis tradicional de otros sistemas de "ruido blanco" tales como los kernels Wiener y Volterra.¹⁸

Para tener una idea aproximada de cómo ocurre este proceso, nos apoyaremos en una representación gráfica (Fig. 4). Imaginemos que esos 9 hexágonos representan la

totalidad de los sectores en un momento de la secuencia de estimulación. Los que se encuentran en blanco representan los encendidos, mientras que los negros los apagados y queremos encontrar la respuesta de tan solo el hexágono señalado con la flecha. La señal registrada en ese momento (columna izquierda de la figura) va a ser igual a la sumatoria de respuestas de todos los hexágonos encendidos incluyendo el nuestro. En la parte central de la figura, van a estar encendidos la misma cantidad de hexágonos que en el momento anterior, excepto el de nuestro interés; por tanto, su contribución se calcularía restándole a la respuesta obtenida en la parte izquierda la de la parte central y sería la representada en la columna derecha. La secuencia de estimulación asegura que, para cada hexágono en particular, exista la misma cantidad de pb en los que aparecen estímulos y en los que no y que además, la contribución del resto de los sectores sea idéntica durante la sumatoria de períodos con y sin estímulos. La respuesta de un hexágono se podría calcular restándole a la sumatoria de respuestas de todos los pb en los cuales aparecen estímulos, la sumatoria de respuestas de todos los pb en los que no aparecen. El software no realiza exactamente esto, sino que la respuesta de cada hexágono es el resultado de una correlación en serie entre la secuencia de estimulación de un hexágono en particular y la respuesta global continua obtenida.¹¹⁻¹⁴ Por tanto, la repuesta obtenida es un artificio matemático bastante representativo de la respuesta real del segmento en cuestión y que son los denominados kernels,¹⁴ que representan la actividad eléctrica de la retina externa, donde predominan la contribución de células bipolares sobre la de fotorreceptores.⁶

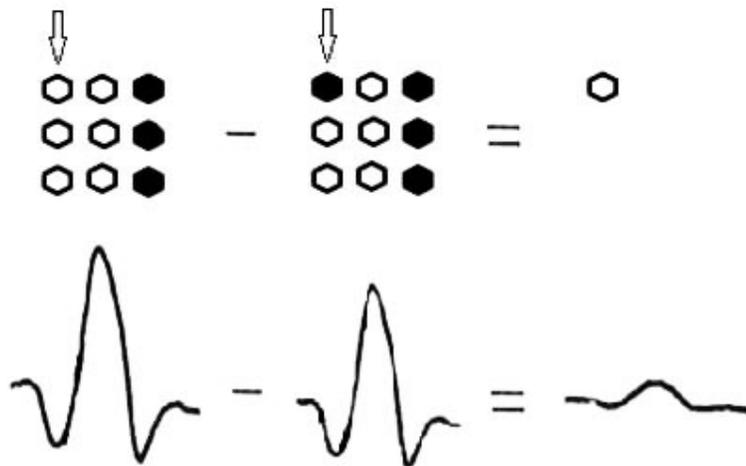


Fig. 4. Representación de la extracción de la respuesta de un hexágono.

DERIVACIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS KERNELS

En un sistema de ERG-mf la respuesta está determinada fundamentalmente por tres factores:¹⁰

1. La duración del estímulo o flash es menor que el período base.
2. Al producirse un flash luminoso, la respuesta ante este va a influir en la respuesta ante un nuevo estímulo por un período de tiempo que va a ser mayor que 2 pero menor que 3 períodos bases.
3. El efecto de la respuesta de un flash en la respuesta subsiguiente es mayoritariamente una reducción de su amplitud.

Teniendo ahora en cuenta estos factores y realizando múltiples muestreos durante cada pb, se pueden obtener diferentes tipos de respuestas:

- *Kernel de primer orden (k1)*: para realizar la extracción de este tipo de respuesta en un hexágono determinado se suman todos los períodos de respuestas subsiguientes a un pb donde se produce un flash y se sustraen aquellos en los que no se produce. La anulación de la influencia de los flashes precedentes, se logra porque la presentación de estímulos y la no presentación ocurren el mismo número de veces y siguiendo el mismo orden.

- *Primer corte de los kernels de segundo orden (k2.1)*: representan el efecto sobre la respuesta a un flash, por la respuesta producida en el pb inmediatamente precedente, o sea la interacción entre las respuestas de períodos bases consecutivas. La estimulación con un ciclo completo de una secuencia-m garantiza que las 4 posibles combinaciones de presentaciones de flash se presente la misma cantidad de veces. El cálculo de este tipo de respuesta sería el equivalente a adicionar los períodos de respuestas si en los dos pb (el de interés y el previo) se presentan flashes o cuando en ninguno de los dos se presenta. Por otra parte se restaría si se presenta flash en solo uno de cualquiera de los dos.

- *Segundo corte de los kernels de segundo orden (k2.2)*: representan la interacción entre flashes separados por dos pb.

- *Primer corte de los kernel de tercer orden*: en estos se toman en consideración los eventos acaecidos hasta dos pb precedentes.

De modo general, como la respuesta es determinada por la presencia de estímulos en el pb objeto y en hasta 2 previos, solo se necesita distinguir entre todas las posibles combinaciones matemáticamente posibles de períodos de estímulos de tres pb de duración.¹⁸ Cada uno de estos segmentos ocurren el mismo número de veces a lo largo de toda la secuencia de estimulación. La derivación de todos los kernel no requiere más que adición y sustracción de períodos de respuestas. Gracias a las propiedades matemáticas de la secuencia de estimulación, el cálculo de todas las series de kernels se logra con una simple correlación cruzada entre la secuencia-m y la respuesta.¹⁹

Componentes inducidos

En los sistemas biológicos en general, y específicamente en los ERG-mf, el efecto del flash precedente sobre la respuesta es mucho más complejo que una simple reducción de su amplitud, donde se afecta también el tiempo implícito. Además, la contribución de diferentes fuentes de señal (fotorreceptores, células bipolares, ganglionares, etc.) produce cambios complejos en la forma de la onda de respuesta. A continuación abordaremos las modificaciones que produce la respuesta sobre las subsiguientes respuestas de su misma localización, así como en los sectores vecinos.

Cuando se utilizan secuencias de estimulación muy lentas, comúnmente surgen ondas secundarias en los trazos de los kernels de primer orden, que asemejan repeticiones de la respuesta y usualmente aparecen con un tiempo implícito retardado de la respuesta inicial por aproximadamente un número integral de pb de estimulación. Estos hallazgos muchas veces son considerados artefactos; sin embargo, constituyen parte legítima de los kernels de primer orden. Estos componentes o respuestas inducidas no son propias solamente de los kernels de primer orden, sino que aparecen en todos y van a tener la característica de generarse o surgir a partir de los mismos elementos de interacción entre las respuestas analizadas anteriormente, pero siguiendo ahora un orden inverso. Así entonces, la amplitud y morfología del primer

componente inducido en los kernel de primer orden coincide exactamente con los kernels del primer corte del segundo orden, pues ambos representan la interacción de las respuestas a dos flashes consecutivos. Igualmente sucede con el segundo componente inducido de los kernels de primer orden y los kernels del segundo corte del segundo orden, así como con el primer componente inducido de los kernel del primer corte del segundo orden y los kernels del segundo corte del segundo orden.¹²

De esta manera, es fácil suponer que se puede suprimir o eliminar todos los componentes inducidos, sustrayendo el kernel inmediatamente superior pero trasladado hacia la derecha en múltiples pb. Por ejemplo, para eliminar el primer componente inducido del kernel de primer orden, se sustraería al kernel de primer orden, el kernel de primer corte del segundo orden trasladado un pb a la derecha y para eliminar el segundo componente inducido del kernel de primer orden, se le sustraería el kernel de segundo corte del segundo orden trasladado dos pb a la derecha y así sucesivamente. Por tanto el kernel de orden superior es usado para eliminar de sus componentes inducidos al kernel de orden inmediatamente inferior.

Lo expuesto hasta aquí no siempre se cumple. En ocasiones las ondas de los componentes inducidos no se corresponden exactamente con las de los kernels del orden siguiente. Esto se debe a la contribución de los estímulos en áreas vecinas, que generan contribuciones a los componentes inducidos y no así a los de la respuesta directa y que son denominados kernels mutuos. En los arreglos de 103 hexágonos el número posible de estas interacciones es extremadamente grande y la duración del registro necesario para eliminarlas, sería prohibitivamente extensa. No obstante, las individuales son lo suficientemente pequeña como para no interferir con las estimación de los kernels directos y solo es apreciable su efecto acumulativo en los componentes inducidos.

A las secuencias de estimulación utilizadas en la práctica clínica, siempre los componentes de la respuesta directa (kernels) exhiben o contienen componentes inducidos, que se expresan como melladuras o pequeños picos dentro de las ondas. En los casos con un enlentecimiento de la respuesta provocado por procesos patológicos, los componentes directos e inducidos, sufren modificaciones que dificultan y complejizan la interpretación de la misma, haciéndose necesaria la eliminación de los inducidos.

Toda esta alta no linealidad de la respuesta en el ERG-mf es lo que justifica el hecho de que a frecuencias muy bajas de estimulación (pb > 100 ms) las ondas de los kernels de primer orden coincida bastante bien con el ERG fotópico a flash²⁰ y sin embargo en los modos más comúnmente utilizados de estimulación (pb de 13,3 ms), difieran sustancialmente de la respuesta convencional. Por tanto, es importante también tener en cuenta que los kernels solo pueden ser interpretados tomando en consideración la secuencia de estimulación de la cual ellos se derivan.

Otros elementos a tener en cuenta

Es de extrema importancia un correcto control de la fijación, y evitar de esta manera los movimientos oculares, con la subsiguiente pérdida de respuesta localizada.²¹ La fijación puede ser monitorizada con una cámara infrarroja externa o con una video-cámara de fondo (esta última de elección).²²

Las opacidades de los medios, los defectos refractivos y la difracción de la luz son otros factores que producen los mismos efectos, por pérdida de la linealidad del estímulo. En estudios controles, se ha demostrado la ausencia de una mancha ciega bien definida, lo cual al parecer está determinado por los factores anteriormente mencionados, unidos a la naturaleza altamente reflectiva de esta. Lo cual se ha visto

apoyado por el hecho de obtener manchas ciegas mejor definidas al disminuir la luminancia media de estimulación.⁶

Seiple y otros encontraron una relación lineal significativa de la amplitud y en menor cuantía de los tiempos implícitos de todos los componentes con la edad;²³ *Nabeshima* y otros reportan una disminución significativa tanto de la amplitud como de tiempos implícitos en sujetos mayores de 50 años,²⁴ mientras que para *Tam* y otros, quienes estudiaron individuos sin opacidades de medios, la edad per se no tuvo efectos sobre la latencia de P1, ni en las amplitudes de N1 y P1. En este estudio se ve afectada solo la latencia de N1 en individuos mayores de 70 años, por lo que concluyen que las alteraciones encontradas en menores de 70 años se deben a factores ópticos (opacidades de medios, difracción de la luz, etc.).²⁵ Todo lo anterior justifica la necesidad de obtención de datos normativos para la interpretación del ERG-mf en individuos de edad avanzada. El hábito de fumar es otro factor que puede afectar la respuesta de la retina central según *Gundogan* y otros.²⁶

La secuencia de estimulación también interfiere con la similitud de la respuesta en diferentes localizaciones. En los registros de ERG focales del sistema de los conos, se había demostrado ya estos cambios o variaciones en las ondas de la respuesta. Las secuencias bajas de estimulación producen ondas más similares a estas, por eliminación del efecto de no linealidad. Estas variaciones no son solamente entre centro y periferia sino también entre nasal y temporal, así como entre superior e inferior. Al aumentar la frecuencia de estimulación estas diferencias se hacen casi despreciables.⁶

Morfología de los kernels

La morfología típica del trazo de los kernels de primer orden es una onda bifásica con una deflexión negativa inicial seguida por un pico positivo, y existe usualmente una segunda deflexión negativa tras el pico positivo (Fig. 5). Estas tres ondas son denominadas N1, P1 y N2 respectivamente. Los componentes calculados de N1 y P1 se correlacionan bien, pero no son exactamente equivalentes a las ondas a y b del ERG fotópico de campo completo.²⁷ No se conocen con exactitud los generadores celulares de las diferentes ondas del ERG mf. Para la formación de N1 contribuyen las mismas células que contribuyen para la formación de la onda-a del ERG de conos y P1 incluye las contribuciones de la onda-b y potenciales oscilatorios.¹³

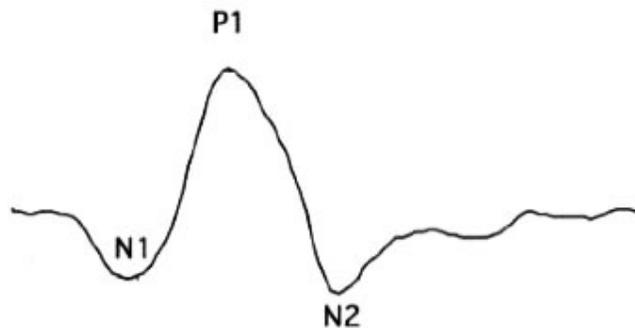
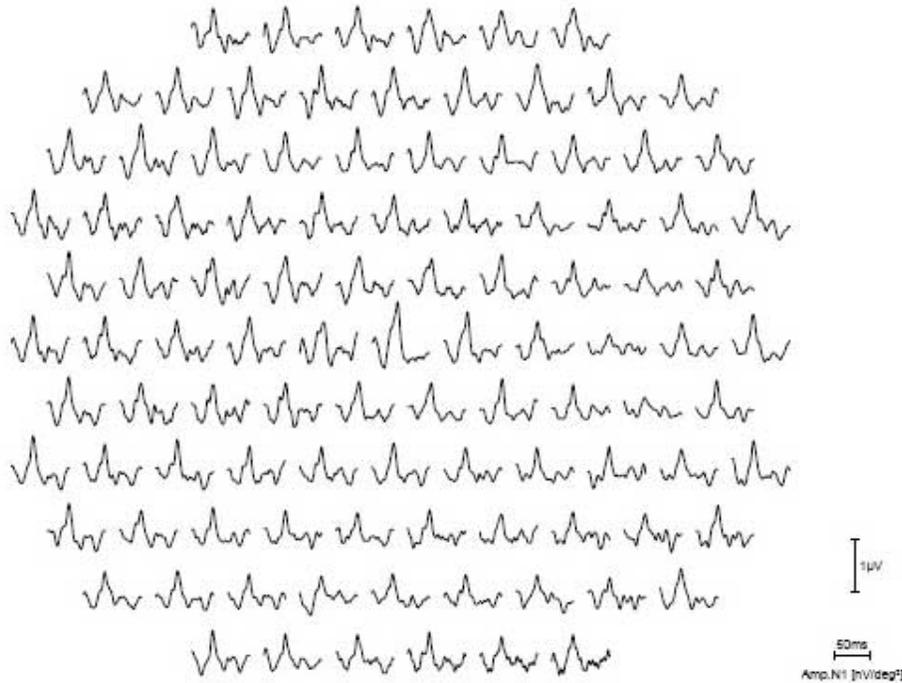


Fig. 5. Morfología de las ondas kernel de primer orden.

PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los programas tienen múltiples formas de presentación de los resultados obtenidos, que posibilitan diferentes análisis. El más útil es la presentación de las ondas de los

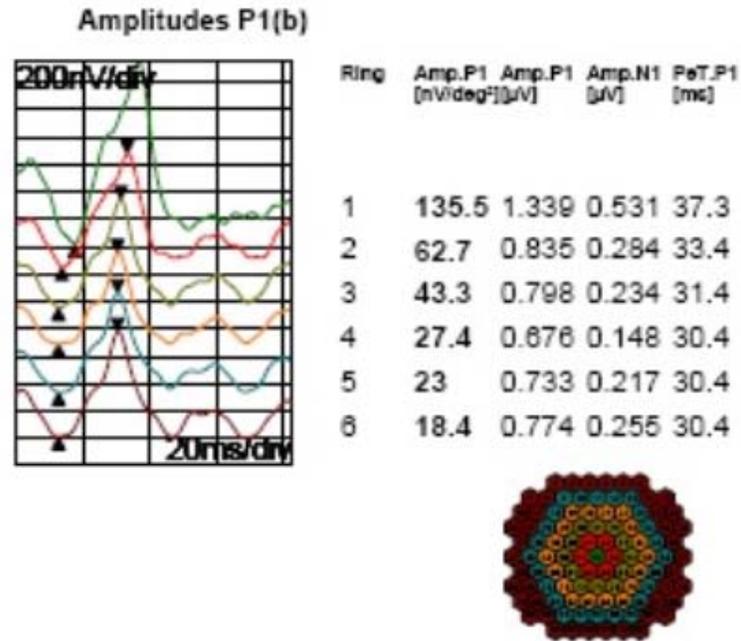
kernels de primer orden de cada uno de los sectores analizados, donde es posible analizar la amplitud y el tiempo implícito de sus componentes (N1, P1 y N2),² y permite la visualización de áreas de anormalidad, así como la comparación con los resultados del campo visual (Fig. 6).



Tomado del equipo RetiScan.

Fig. 6. Presentación de las ondas de los kernels de primer orden de cada uno de los hexágonos en un equipo RetiScan.

En algunos casos es valioso realizar sumas o promediaciones de las respuestas de varias regiones. Frecuentemente se utilizan círculos concéntricos alrededor del punto de fijación. En estos casos las respuestas se convierten en mayores al alejarse del centro, pues hacia la periferia las áreas de estimulación son comparativamente mayores. En estos casos la unidad de medida utilizada son los Nano voltios (nV). Para tomar en consideración el área, la amplitud de la respuesta sumada es dividida entre el área estimulada y se obtiene la densidad de respuesta, cuya unidad de medida utilizada son los Nano Voltios/grados,² con los valores más elevados a nivel foveal (Fig. 7).

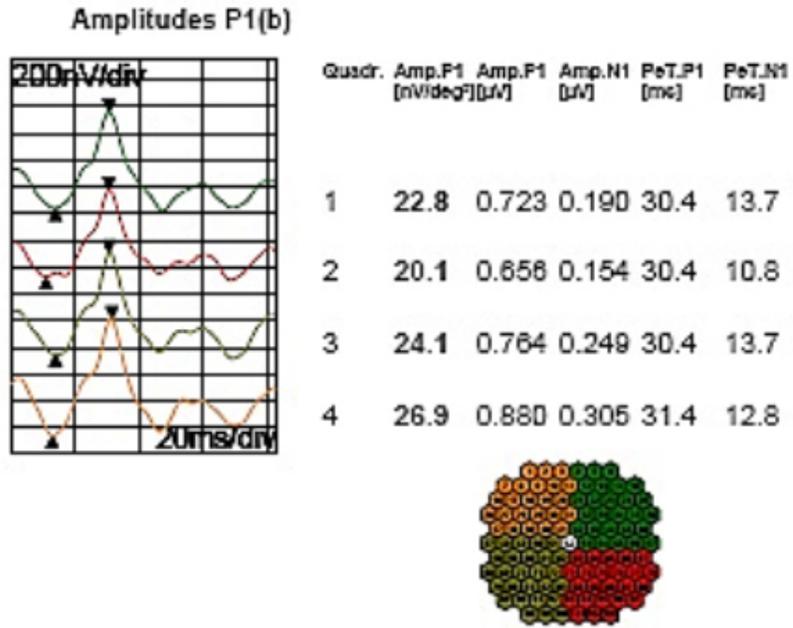


Tomado del equipo RetiScan.

Fig. 7. Presentación de los resultados según densidad de la respuesta por anillos concéntricos en un equipo RetiScan.

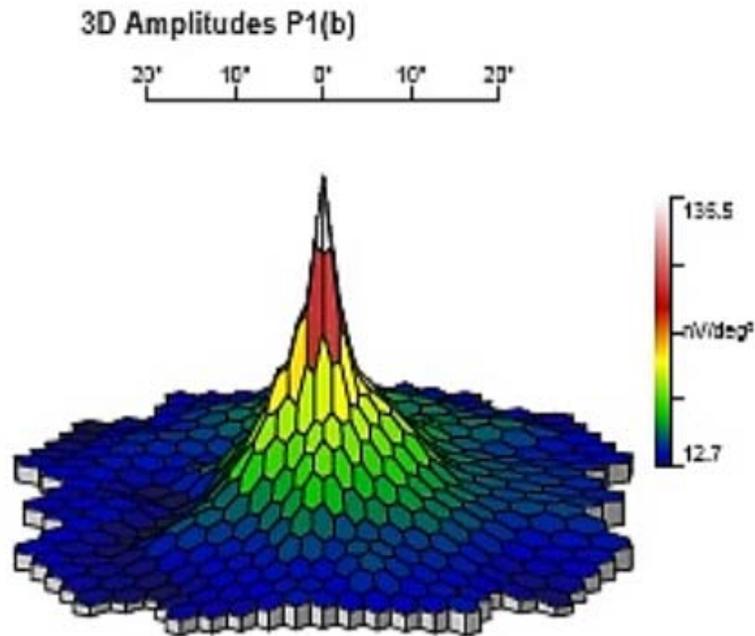
También los programas disponibles permiten combinaciones arbitrarias de hexágonos, según los intereses del operador, como por ejemplo, comparaciones por cuadrantes (Fig. 8) o hemirretinas,¹⁴ los cuales son más apropiados para estudiar las variaciones nasotemporales. Además, es posible las comparaciones entre promediaciones de la respuesta de áreas locales de interés, con su homóloga del ojo contralateral o de sujetos controles.¹³

Usualmente los ERG-mf se presentan en diagramas en tercera dimensión (Fig. 9). Para la obtención de estos, la amplitud de respuesta de cada hexágono es dividida entre su área. Existe una depresión que representa el disco óptico y un pico de mayor altura que coincide con la fovea. A pesar de ser muy placenteros a la vista, nunca deben ser analizados por sí solos sin las ondas de los kernels que le dieron origen.¹⁴



Tomado del equipo RetiScan.

Fig. 8. Presentación de los resultados según densidad de la respuesta por cuadrantes en un equipo RetiScan.



Tomado del equipo RetiScan.

Fig. 9. Presentación de los resultados en un diagrama en tercera dimensión en un equipo RetiScan.

PROTOCOLO DE REGISTRO

Generalmente se utilizan los mismos electrodos y amplificadores para el registro del ERG-mf que los utilizados para el ERG convencional. Las diferencias fundamentales radican en la forma y en el método de estimulación, así como en el análisis de la información obtenida, como se especifica a continuación:⁵

- *Estado de las pupilas:* dilatadas al máximo. Se recomienda un diámetro de al menos 6 mm y registrar el tamaño de estas.⁹ Poloschek y otros encontraron que, de ser imposible o no deseable la midriasis, al incrementarse la luminancia del monitor por un factor de 5,4 (como promedio) se compensa la ausencia de dilatación pupilar.²⁸

- *Adaptación:* antes del examen el paciente debe exponerse a condiciones ordinarias de iluminación por al menos 15 minutos. Se necesitan tiempos más prolongados, tras haberse expuesto al sol brillante o luces fuertes tales como las usadas para las fotografías de fondo.¹

- *Posición del paciente:* sentado cómodamente en frente del monitor, a una distancia variable en dependencia del tamaño de la pantalla utilizada con el propósito de controlar el área de retina que va a ser estimulada.¹³

- *Estado refractivo:* paciente adecuadamente corregido. El examen debe realizarse preferiblemente de forma monocular. Cuando se haga binocular, asegurarse de la ausencia de pérdidas del paralelismo ocular que alteren la calidad de la señal.¹³

- *Dianas de fijación:* una fijación estable es esencial para la obtención de registros adecuados. La mayoría de los sistemas tienen disponibles varios tipos de dianas (puntos, círculos, cruces). Es importante la utilización de la menor diana posible que pueda ser visualizada por cada paciente, para evitar disminuciones de la respuesta del elemento central.¹³

- *Electrodos:* los electrodos activos (ERG-Jet, etc.) se colocan en córnea. Los indiferentes en cantos externos y el de masa en piel de la frente o en los lóbulos de las orejas.¹³

PATOLOGÍAS Y ELECTRORETINOGRAMA MULTIFOCAL

Afecciones de los fotorreceptores

En las distrofias Bastón-Cono tipo retinosis pigmentaria, el hallazgo típico consiste en una disminución de la amplitud, sobre todo en aquellos sectores donde exista mayor afectación del campo visual y de grosores retinianos por tomografía de coherencia óptica.²⁹⁻³¹ Además, ocurre un retraso en el tiempo implícito, en los sectores con sensibilidad disminuida, mientras que en las regiones con buena sensibilidad se encuentran tiempos implícitos normales e incluso ligeramente acortados. Es posible encontrar áreas con respuestas de amplitud adecuada en sectores de pobre sensibilidad; pero la latencia sí siempre va a encontrarse retrasada.³² Por tanto, el tiempo implícito constituye un buen predictor de la condición de la retina externa en estos casos.^{6,33}

En los estadios incipientes de la distrofia macular de Stargardt se observa reducción de la amplitud con tiempos implícitos mínimamente retrasados.³⁴ Por otro lado, existe otro grupo de afecciones de los receptores que provocan respuestas con mayor afectación del tiempo implícito que de la amplitud. Entre estas se encuentran la

distrofia progresiva de conos,³⁵ degeneración cono-bastón y la distrofia macular oculta.⁶

Afecciones de células bipolares

La mayor parte de estas ondas se generan directamente por las células bipolares o secundariamente por la actividad eléctrica a nivel de capa nuclear interna, desencadenada por estas células;³⁶ por tanto, los daños de estas células van a tener profundos efectos en el ERG-mf. En casos con pérdidas extensas de estas células, se puede esencialmente llegar a la desaparición del registro, mientras que pérdidas locales o sectoriales pueden producir disminuciones de la amplitud con pequeños o moderados cambios del tiempo implícito.⁶ Las patologías que afectan primariamente esta subpoblación celular son mucho menos comunes. Entre ellas encontramos la retinopatía autoinmune no asociada al cáncer, la ceguera estacionaria congénita nocturna y la retinopatía autoinmune asociada al melanoma.⁶

Afecciones de células ganglionares

Algunos estudios en pacientes glaucomatosos reportan cambios en la amplitud;³⁷ otros en el tiempo implícito³⁸ o en la morfología de las ondas,³⁹ mientras que *Bearse* y otros proponen una disminución del componente de la cabeza del nervio óptico,⁴⁰ así como *Hasegawa* y otros³⁸ y *Hood* y otros⁴¹ describen una disminución de la variación naso-temporal. A pesar de todo lo anteriormente expuesto, los cambios en el ERG-mf en pacientes glaucomatosos no se correlacionan bien con los cambios en el campo visual.⁴² Además, las variaciones naso-temporales son probablemente producidas por variaciones en la contribución por potenciales de acción producidos tanto por células amacrinas, interplexiformes como ganglionares, por lo que daños en células ganglionares por sí misma no son capaces de producirlas. Sumado a esto, se han demostrado pacientes con neuropatía óptica isquémica, con la consiguiente sustancial degeneración ganglionar, que también muestran trazos normales de las ondas del ERG-mf, con variaciones naso-temporales normales. De todo lo anterior se desprende que la mayoría de los cambios vistos en el ERG-mf de pacientes glaucomatosos, no parecen ser producidos por los daños de células ganglionares en sí. Por tanto, la retina interna contribuye con el ERG-mf, pero el daño de tan solo las células ganglionares no es una contribución suficiente para eliminar dicha contribución.⁶

A manera de resumen, podemos decir que al producirse un daño en los segmentos externos de los fotorreceptores o pérdidas de estos elementos celulares se va a obtener una onda P1 disminuida en amplitud y con un retraso moderado en su tiempo implícito. La patologías que alteren capa plexiforme externa, alteran la transmisión sináptica a este nivel, con el consiguiente retardo del tiempo implícito de P1; se mantiene la amplitud normal o puede incluso mostrarse aumentada. Al perderse las neuronas bipolares tipo ON, P1 se muestra disminuida en amplitud y moderadamente retardada. Todo lo contrario sucede si se pierden las OFF (P1 con amplitud aumentada y tiempo implícito sutilmente acortado). A nivel de la capa plexiforme interna, una alteración de la transmisión sináptica se traduce en amplitudes de P1 aproximadamente normales con cambios en su morfología y pequeños retrasos de su latencia. En las pérdidas de células ganglionares, P1 mantiene su amplitud y tiempo implícito aproximadamente normales.⁶

Alteración de los kernels de segundo orden

Existen discrepancias acerca del origen de los Kernels de alto orden; se relacionan principalmente con las capas más internas de la retina, con contribución de las células ganglionares.⁴³ Alteraciones en los kernels de segundo orden, sin que los kernels de

primer orden sufran modificaciones, se han reportado en pacientes con retinopatía diabética.⁴⁴ Este fenómeno ha tratado de ser explicado por la ausencia o destrucción de un componente de la retina interna o de la cabeza del nervio óptico, mientras que para *Palmowski* y otros, esto se debe a un proceso de adaptación anormal (mecanismo de ganancia) a nivel de la retina interna de estos pacientes.⁴⁴ Estas dos posibilidades no son mutuamente exclusivas. Para *Hood*, la ausencia de los kernel de segundo orden en estos pacientes constituye un fuerte marcador de daño de la capa plexiforme externa y no de la interna como es usualmente asumido.⁶

Degeneración macular asociada a la edad

Li y otros demostraron una disminución significativa de la amplitud y un retardo en la latencia promedio foveal, en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en estadios tempranos utilizando la configuración de anillos concéntricos, comparado con un grupo control según la edad,⁴⁵ mientras que *Gerth* y otros concluyen que a pesar de mantener una agudeza visual adecuada en estadios tempranos de la DMAE existe una pérdida progresiva del ERG-mf. Además, los tiempos implícitos constituyeron predictores importantes de la progresión de los drusen⁴⁶ y del adelgazamiento retiniano.⁴⁷ También se le ha atribuido valor en el seguimiento y respuesta al tratamiento. *Zuo* y otros en pacientes con vasculopatía coroidea polipoidea, tratados con terapia fotodinámica combinada con bevacizumab intravítreo, encontraron un incremento en la respuesta del ERG-mf central.⁴⁸

Maculopatía cloroquinica

En los pacientes con afectación retiniana incipiente por consumo de cloroquina y/o hidroxicloroquina, el ERG-mf resulta más sensible que otros estudios funcionales visuales.⁴⁹⁻⁵³ La anomalía es más comúnmente observada según *Lyons* y otros, con un aumento en la relación de los anillos concéntricos R1/R2, lo que evidencia una pérdida de la función paracentral.⁵¹

Anomalías foveales congénitas

McTrusty y otros reportan un caso con fovea plana aislada (no asociada a albinismo ni aniridia), constatada por tomografía de coherencia óptica, con buena agudeza visual y sin nistagmo, en la cual el ERG-mf mostró un incremento en la amplitud de la respuesta en región temporal a la fovea.

CONCLUSIONES

Los autores concluyen que estos hallazgos indican una adaptación funcional en dicha retina y que la ausencia de depresión foveal *per se* no es causa de mala visión.⁵⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Microsoft® Encarta® 2012. DVD. Microsoft Corporation; 2011.
2. Miyake Y. Electrodiagnosis of retinal diseases. Tokyo: Springer-Verlag; 2006;3:33-8.
3. Holder G. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. Eye. 2004;18:1133-43.

4. Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, Yamamoto S. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Standard for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 2004;108:107-14.
5. Hood DC, Odel J, Chen C, Winn B. The multifocal electroretinogram. *J Neuroophthalmol.* 2003;23(3):225-35.
6. Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Progress in retinal and eye research.* 2000;19(5):607-46.
7. Jagle H, Heine J, Kurtenbach AL. M-cone ratio estimates of the outer and inner retina and its impact on sex differences in ERG amplitudes. *Doc Ophthalmol.* 2006;113:105-13.
8. Odom JV, Leys M, Weinstein GW. Clinical Visual Electrophysiology. In: Tasman W, Jaeger E, editors. *Duane's Ophthalmology. CD-ROM User Guide.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
9. Lam BL. Focal and Multifocal Electroretinogram. In: *Electrophysiology of Vision. Clinical Testing and Applications.* Florida: Taylor & Francis Group; 2005.
10. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man. The photopic luminance response. *Vis Res.* 1992;32:433-46.
11. Andreasson S. Developments in molecular genetics and electrophysiology in inherited retinal disorders. *Act Ophthalmol Scand.* 2006;84 (2):161-8.
12. Hagan RP, Fisher AC, Brown MC. Examination of short binary sequences for mfERG recording. *Doc Ophthalmol.* 2006;113:21-7.
13. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 2011;116:1-11.
14. Hood DC. The multifocal electroretinogram (mf ERG): applications and limitations. *Neuro-Ophthalmol.* 2003;23:225-35.
15. Kaltwasser C, Horn FK, Kremers J, Juenemann A. A comparison of the suitability of cathode ray tube (CRT) and liquid crystal display (LCD) monitors as visual stimulators in mfERG diagnostics. *Doc Ophthalmol.* 2009;118:179-218.
16. Sutter EE. The interpretation of multifocal binary kernels. *Doc Ophthalmol.* 2000;100:49-75.
17. Bock M, Andrassi M, Belitsky I, Lorenz B. A comparison of two multifocal ERG systems. *Doc Ophthalmol.* 1999;97:157-78.
18. Marmarelis PZ, Marmarelis VZ. Analysis of physiological systems: the white noise approach. New York: Plenum Press; 1978.
19. Sutter EE. A deterministic approach to nonlinear systems analysis. *Cleveland: Nonlinear Visión;* 1992:171-220.
20. Hood DC, Ju Li. A technique for measuring multifocal ERG records. *Trends Opt Photon.* 1997;11. p. 280-93.

21. Patrick H, Chu W, Henry H, Chan L, et al. Effects of unsteady fixation on multifocal: electroretinogram (mfERG). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 244: 1273-82.
22. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A. Recording multifocal electroretinograms with fundus monitoring. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38: 1049-52.
23. Seiple W, Vajaranant TS, Szlyk JP, Clemens C, Holopigian K, Paliga J, et al. Multifocal Electroretinography as a Function of Age: the importance of normative values for older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44: 1783-92.
24. Nabeshima T, Tazawa Y, Mita M, Sano M. Effects of aging on the first and second-order kernels of multifocal electroretinogram. *Jap J Ophthalmol.* 2002; 46(3): 261-9.
25. Tam WK, Chan H, Brown B, Leung KW, Woo V, Yap M. Aging and mfERG topography. *Eye.* 2006; 20(1): 18-24.
26. Gundogan FC, Erdurman C, Durukan AH, Sobaci G, Bayraktar MZ. Acute effects of cigarette smoking on multifocal electroretinogram. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007; 35(1): 32-7.
27. Hood DC, Seiple W, Holopigian K, Greenstein V. A comparison of the components of the multi-focal and full-field ERGs. *Visual Neurosci.* 1997; 14: 533-44.
28. Poloschek CM, Bach M. Can we do without mydriasis in multifocal ERG recordings? *Doc Ophthalmol.* 2009; 118: 121-7.
29. Wen Y, Klein M, Hood D, Birch D. Relationships among multifocal electroretinogram amplitude, visual field sensitivity and SD-OCT receptor layer thicknesses in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 833-40.
30. Moon CH, Park TK, Ohn YH. Association between multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and central visual sensitivity in advanced retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol.* 2012; 125(2): 113-22.
31. Park S, Kim SH, Park TK, Ohn YH. Evaluation of structural and functional changes in non-pathologic myopic fundus using multifocal electroretinogram and optical coherence tomography. *Documenta Ophthalmologica.* 2013; 126(3). p. 199-210.
32. Aoyagi R, Hayashi T, Gekka T, Kozaki K, Tsuneoka H. Multifocal electroretinographic evaluation of macular function in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Documenta Ophthalmologica.* 2013; 126(3). p. 253-8.
33. Gerth C, Wright T, Heon E, Westall CA. Assessment of central retinal function in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(3). p. 1312.
34. Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K, Usui T, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Brit J Ophthalmol.* 1998; 82: 267-75.
35. Holopigian K, Seiple W, Greenstein VC, Hood DC, Wladis EJ, Carr RE. Localized rod and cone ERG responses in patients with RP and cone dystrophy. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 1998; 39: 969.

36. Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A, Miyake Y. Effect of glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on the electroretinograms elicited by random sequence stimuli in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2171-6.
37. Chan HL, Brown B. Multifocal ERG changes in glaucoma. *Ophthalmol, Physiol Opt.* 1999;19:306-16.
38. Hasegawa S, Takagi M, Usui T, Takada R, Abe H. Waveform changes of the first order multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1597-603.
39. Bearnse MA, Sutter EE. Imaging localized retinal dysfunction with the multifocal electroretinogram. *J Opt Soc Amer.* 1996;13:634-40.
40. Bearnse MA, Sutter EE, Palmowski AM. New developments toward a clinical test of retinal ganglion cell function. *Vision Science and its Applications. Osa Tech Dig Ser.* 1997;1:24-7.
41. Hood DC, Greenstein VC, Holopigian K, Bauer R, Firoz B, Liebmann JM, et al. An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1570-9.
42. Fortune B, Cioffi GA, Johnson CA, Kondo Y, Mochizuki K, Kitazwa Y. The relationship between multifocal electroretinogram and standard automated perimetry findings in normal tension glaucoma. *Glaucoma in the 21st Century.* London: Harcourt Publishers Ltd; 2000. p. 73-8.
43. Nag Y, Chan HL, Chu PW, Siu AW, To C, Beale BA, et al. Pharmacologically defined components of the normal porcine multifocal ERG. *Doc Ophthalmol.* 2008;116:165-76.
44. Palmowski AM, Sutter EE, Bearnse MA, Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2586-96.
45. Li J, Tso M, Lam T. Reduced amplitude and delayed latency in foveal response of multifocal electroretinogram in early age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:287-90.
46. Gerth C, Delahunt P, Alam S, Morse SL, Werner JS. Cone-Mediated Multifocal Electroretinogram in Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:345-52.
47. Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Relationship between the second reflective band on optical coherence tomography and multifocal electroretinography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4). p. 2800-6.
48. Zuo C, Wen F, Li J, Liu Y, Li M. Transitions of multifocal electroretinography following combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Doc Ophthalmol.* 2009;119:29-36.
49. Marmor M, Kellner U, Lai T, Lyons J, Mieler W. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118(2):415-22.

50. Lai TY, Chan WM, Li H, et al. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:794-807.
51. Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:801-9
52. Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review: Review of mf-ERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol.* 2009;118:29-36.
53. Pasadhika S, Fishman GA. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye.* 2010;24(2). p. 340-6.
54. McTrusty AD, McCulloch DL, Strang NC, McCall A, Parks S, Brown A, Kennedy GJ. Idiopathic, isolated fovea plana with bilateral off-centre multifocal ERGs. *Doc Ophthalmol.* 2013;126(2):171-6.

Recibido: 15 de abril de 2014.

Aprobado: 14 de diciembre de 2014.

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: eliecerperezgarcia@gmail.com