

La diversidad de datos patológicos observados en el primer grupo nos lleva a pensar que las capas de la retina se encuentran indistintamente alteradas, aunque predominó la afectación de las medias, así como en la coroides.

El haber encontrado algunos casos sin cambios en los métodos electrofisiológicos utilizados se explicaría por el hecho de tratarse de un sujeto sano que en el futuro no será diabético o que la enfermedad aún no se ha iniciado en él.

En el segundo grupo donde estudiamos los pacientes diabéticos sin retinopatía observamos que, las pruebas electrofisiológicas se alteraron antes de la aparición oftalmoscópica de la retinopatía, y que fueron los PO y el EOG los métodos que demostraron mayor número de resultados positivos.

El ERG mostró que fue la onda b la que más se alteró, al igual que el grupo anterior.

Es posible que el porcentaje de casos con PO alterados sea mayor de lo encontrado, si al estudio de la amplitud se hubiera añadido la valoración del tiempo interpicos, este parámetro según Yonemura (13) es indicador de la neuropatía diabética que precede a la angiopatía.

En este grupo el EOG presentó aplanamiento en la oscuridad y en la luz en seis pacientes (50%). En el tercer grupo los tres métodos presentaron grandes alteraciones. Se evidenció que al igual que los grupos anteriores, los métodos que mostraron más cambios fueron el EOG y los PO, llegando a estar ausentes estos últimos en el 32% de los casos y alterados en el 60% de los 25 pacientes que componen este tercer grupo.

En el EOG encontramos 17 pacientes con aplanamiento en la luz y en la oscuridad, con predominio de esta última.

Coincidiendo con Yonemura y otros(118,127), observamos que las alteraciones de los potenciales oscilatorios se producen antes que las del electroretinograma.

En el ERG encontramos que la onda "b" fue la que sufrió más cambios, éstos se iniciaron con la desaparición de los subcomponentes, seguida de la disminución en la amplitud añadiéndose a esto, cambios en la onda "a" en los casos más avanzados de retinopatía.

Fue un hallazgo frecuente encontrar ERG supernormal en el grupo de diabéticos con o sin retinopatías, lo que explicó Gjötterber (130), debido a éxtasis venosos por flebopatía diabética. Coincidiendo con Gliem, encontramos que el EOG es más sensible que el ERG.

Haciendo el análisis comparativo del EOG en los tres grupos se observó que éste se hace plano en la luz y en la oscuridad al progresar la enfermedad, como señalaron Imaizumi y Gliem, sin disminución progresiva del valor base en condiciones mesópicas.

CONCLUSIONES

Sobre la base de nuestros resultados inferimos que:

1. - Los métodos electrofisiológicos son de utilidad en el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética y que las alteraciones electrofisiológicas aparecen antes que los signos oftalmoscópicos de angiopatía.
2. - Se evidenciaron alteraciones en los trazados de sujetos sanos hijos de diabéticos, que pudieran ser indicio de un futuro desarrollo de la diabetes.
3. - La comparación de alteraciones en los dos grupos de enfermos mostró progresión en relación con el avance de la enfermedad.
4. - Los PO y el EOG mostraron ser las pruebas más sensibles para el diagnóstico, demostrando que las alteraciones vasculares se producen tanto en los vasos de la coroides como en los de la retina.
5. - Los resultados obtenidos en este estudio, además de contribuir al diagnóstico y grado de desarrollo de esta enfermedad, son las bases para futuras investigaciones encaminadas a profundizar en el diagnóstico precoz de la diabetes y la retinopatía diabética.

REGISTROS, GRÁFICOS Y TABLAS

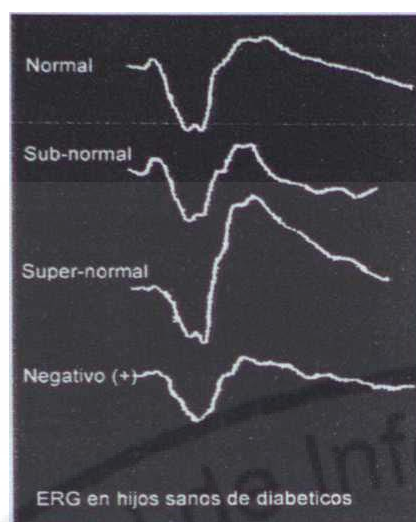


Fig. 25 a

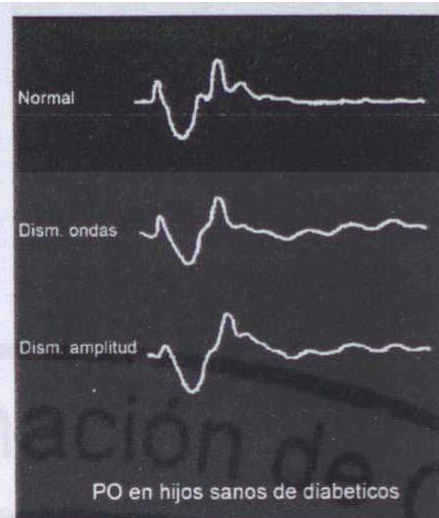


Fig. 25 b

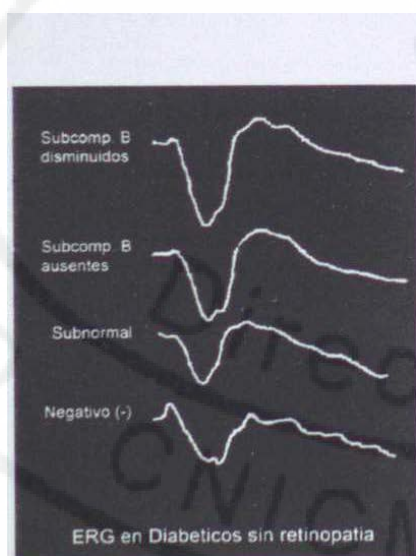


Fig. 26 a

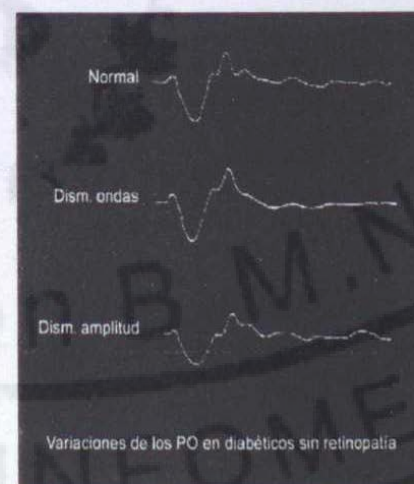
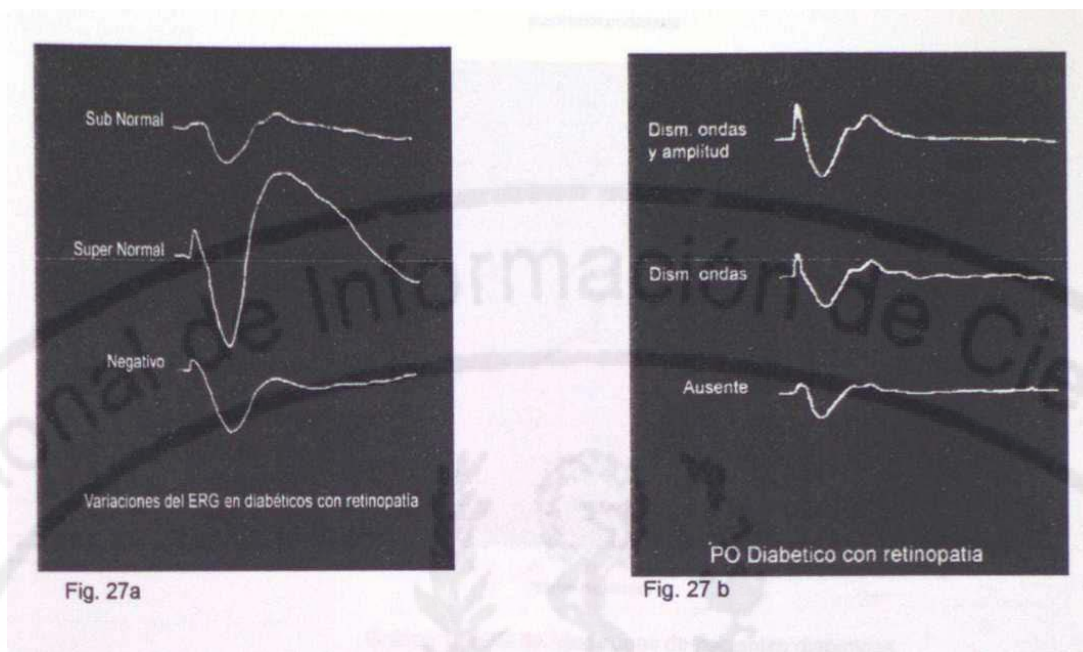


Fig. 26 b



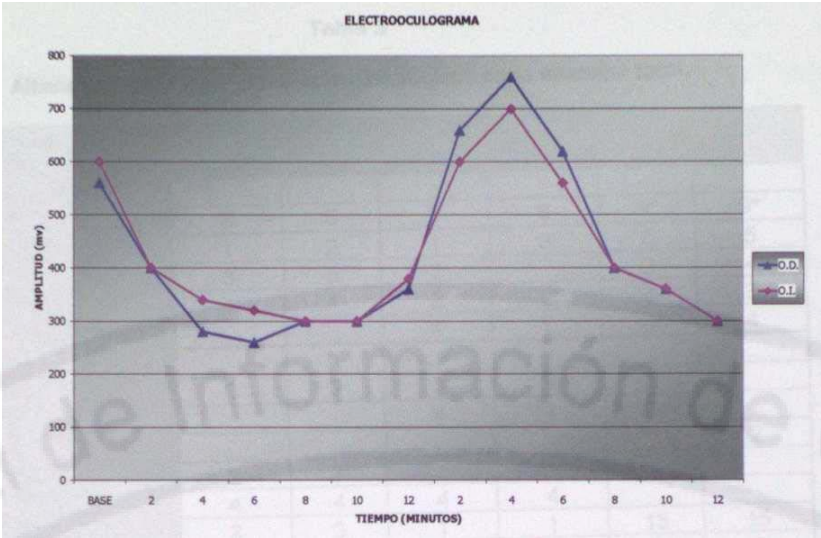


Gráfico 1. EOG de hijos sanos de pacientes diabéticos.

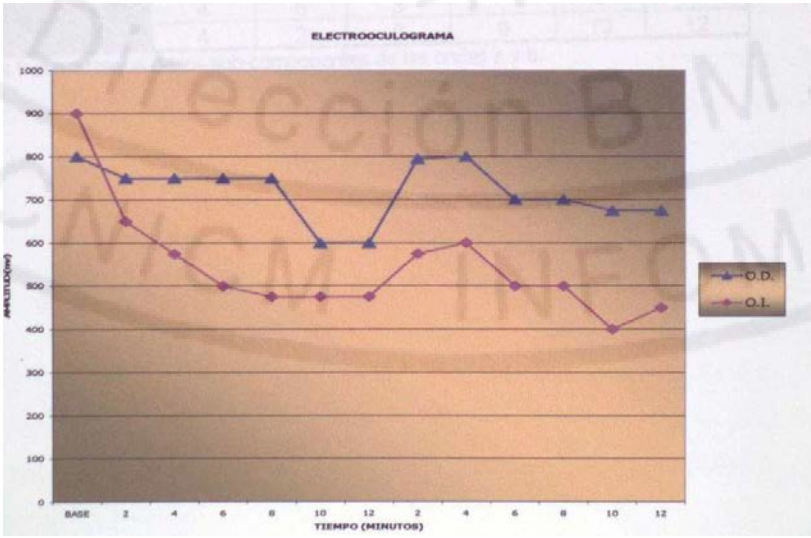


Gráfico 2. EOG de pacientes diabéticos sin retinopatía.

Tabla 3

Alteraciones de los Tests Electrofisiológicos en la muestra total.

Test Electrofisiológico	Grupo 1 (13)		Grupo 2 (12)		Grupo 3 (25)	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI
ERG						
Normal	8	5	5	6	9*	9*
Supernormal	1	2	1	3	5	5
Subnormal	3	5	2		3	4
Negativo (+)	1	1	3	2	4	3
Negativo (-)			1	1	4	4
PO						
Normal N° y Amplitud	3	3	3	3		
Normal N°			4	4		
Normal Amplitud					2	2
Disminución N°	3	3				
Disminución Amplitud	4	4	4	4		
Disminución N° y Amp.	3	3	1	1	15	15
Ausente					8	8
EOG						
Normal	5	5	3	3	8	6
Supernormal	4	6	3		4	7
Subnormal	4	2	6	9	13	12

*De estos 5 con ausencia de los sub-componentes de las ondas a y b.

.2 CAMBIOS VASCULARES DE LA RETINA EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL.

GENERALIDADES

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los problemas fundamentales de salud en nuestro país, y de la medicina contemporánea, es considerada por algunos autores la mayor epidemia del siglo XX, causante de infartos del miocardio, accidentes cerebrovasculares y alteraciones de la retina, conocidas como retinopatía hipertensiva. En el mundo se estima que entre 691 millones a un billón de personas la padecen (132,133). En la mayoría de los países la prevalencia se encuentra entre un 20% y un 30% del total de la población adulta mayor de 15 años (134). En Cuba se reporta una prevalencia en zonas urbanas de 32,8% en mayores de 18 años (135).

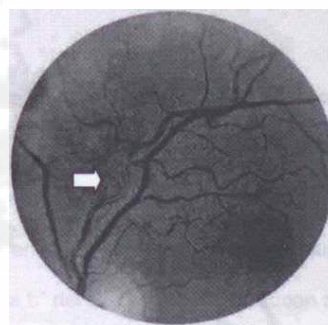
Se entiende por HTA el estado anormal o enfermedad que se caracteriza por la elevación de las presiones sistólicas, diastólicas, o ambas a la vez, por lo menos en tres tomas casuales, según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (136,137). Actualmente se considera la HTA como un trastorno poligenético y multifactorial en el cual la interacción de los genes entre sí y con el medio ambiente es importante(138,139). En las razas afroamericanas la hipertensión arterial se desarrolla más tempranamente, el promedio de presión arterial es más elevado lo que contribuye a mayor severidad del daño en los órganos diana (133).

Las alteraciones sufridas por las arteriolas retinianas, el parénquima retiniano mismo, el nervio óptico y la coroides, en el curso del proceso hipertensivo, se conoce como retinopatía hipertensiva (140). El estrechamiento vascular ocurre tempranamente mientras que las hemorragias y acúmulos de lípidos en la retina se producen más tarde(141). En la fisiopatogenia de la retinopatía se cree esta implicado el óxido nítrico, otros factores derivados del endotelio y algunos estudios le dan valor al estrés oxidativo (142-148).

Los signos arteriulares (angiopatía hipertensiva), son de tres categorías:

- 1- Estrechamiento difuso generalizado u homogéneo: Es una reducción universal del calibre del vaso consecutivo al aumento del tono arteriolar.
- 2- Estrechamiento localizado focal: Se les observa como pequeñas muescas aparentes a lo largo del recorrido de las arteriolas, a cuyo nivel su calibre se estrecha (Fig.28).
- 3- Arterioloesclerosis generalizada, traducen una larga evolución de la hipertensión, está representada por: Exageración del reflejo arteriolar axial, (traduce inicio de los cambios orgánicos en la pared vascular), arteriolas en "alambre de cobre", arteriolas en "alambre de plata" (su presencia a es indicadora de una severa arteriosclerosis), cambios en los cruces arteriolo-venulares (A-V), variaciones en el trayecto vascular, envainamientos (perivasculitis reactiva), protegen la pared de la sobrecarga de presión.

Fig.28 Fondo de ojo en paciente hipertenso con estrechamiento focal arteriolar (flecha).



Estos cambios cuando se observan en la retina de ancianos normotensos, hacen difícil asegurar, cuando son el resultado de una hipertensión que existió en el pasado, cuando a un proceso involutivo. Por ello el valor de estos cambios se restringen a aquellas personas menores de 60 años (134,137).

Kinkerdall plantea que los signos retinianos (retinopatía hipertensiva propiamente dicha "retinopatía angioespástica"), hacen su aparición cuando las alteraciones vasculares son tan intensas que comprometen la nutrición tisular determinando isquemia y daño local por hipoxia tisular (149) Estos signos son: Edema retiniano, hemorragias (la existencia de una es indicativa

del paso a la fase acelerada de la hipertensión), exudados, edema de papila (evidencia clínicamente el paso a la fase maligna) y microaneurismas, la causa no diabética más frecuente a la cual se asocian es la hipertensión arterial. Los vasos coroideos son vulnerables al proceso hipertensivo especialmente los peripapilares (150).

Se ha dado un rol de importancia a la circulación coroidea alterada, en la formación de exudados duros y hemorragias profundas, si se considera que las capas externas de la retina, donde estas alteraciones se localizan, reciben enteramente su nutrición por difusión desde los capilares coroideos a través de la membrana de Bruch. Schubert y colab. (141) plantean que la neovascularización coroidea puede ser la expresión de una coroidopatía hipertensiva crónica.

La introducción de los tests electrofisiológicos y de la angiografía fluoresceínica de la retina han aportado información de los cambios sufridos por estos tejidos previos a su observación oftalmoscópica.

¿Cómo repercuten estos cambios en los tests electrofisiológicos electrorretinograma (ERG) y potenciales oscilatorios (PO)?.

La "onda a" del ERG traduce afectación de la capa de fotorreceptores, dicha capa conjuntamente con el epitelio pigmentario de la retina, se nutren de los vasos coroideos que como antes señalamos se afectan con la hipertensión. La "onda b" del ERG y los PO traducen alteraciones de las capas medias de la retina, son muy sensibles a los cambios vasculares de la retina presentando alteraciones en casos de hipoxia por procesos obstructivos, disminución del flujo o enlentecimiento de este (4,9).

La angiografía fluoresceínica del fondo del ojo proporciona una serie de imágenes o fluorogramas cuando la fluoresceína, inyectada al torrente circulatorio pasa a través del sistema vascular de la retina y coroides, mostrando las características normales y anormales que permiten interpretar la localización y extensión del tejido afectado (151). Corrobora en cierta medida los hallazgos electrofisiológicos por lo que la incluimos en este estudio.

OBJETIVOS

GENERAL: Evaluación del sistema vascular de la retina en pacientes con hipertensión arterial esencial.

ESPECÍFICOS: Describir los cambios vasculares en la retina de pacientes con hipertensión ligera o moderada a través de:

- 1) Las alteraciones en el fondo del ojo.
- 2) La respuesta de los tests electrofisiológicos (ERG y PO).
- 3) El comportamiento de la dinámica circulatoria por angiografía fluoresceínica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudió un total de 90 pacientes, portadores de Hipertensión Arterial Esencial (66 con hipertensión ligera y 24 con hipertensión moderada), según clasificación de la Comisión Nacional de Hipertensión Arterial (137) con edades comprendidas entre 15 y 50 años de ambos sexos, provenientes de la consulta especializada de hipertensión arterial del servicio de Medicina Interna del Hospital Hnos. Ameijeiras.

Fueron criterios de exclusión, edades menores de 15 años y mayores de 50 años, padecer enfermedad ocular o sistémica además de la hipertensión arterial, estar recibiendo tratamiento para la hipertensión o ingiriendo medicamentos vasodilatadores o antiagregantes.

METODOLOGIA

Todos los pacientes fueron examinados (previo consentimiento de ellos), por el mismo personal, en igualdad de condiciones.

El estudio del fondo de ojo se realizó con luz blanca y luz anértrica, dividiendo la retina visible por oftalmoscopia directa en 4 cuadrantes, teniendo el paciente la pupila dilatada.

Se realizaron los siguientes estudios electrofisiológicos: electrorretinograma (ERG), frecuencia macular (FM) y potenciales oscilatorios (PO). Los resultados se analizaron basándose en las normas del laboratorio de electrofisiología de nuestro servicio de oftalmología. La clasificación que

se usó para la valoración del ERG fue la de Karpe modificada por Henkes basada en la amplitud de las ondas.

El equipo que se utilizó fue un electrorretinógrafo de la firma Lace-electrónica modelo EREV 85.

La estimulación se realizó con luz blanca a campo completo (ganzfeld) con un flash de 1J de energía a la frecuencia de 1 Hz con ganancia de 5 K y filtros de corte alto y bajo de 1 y 30 Hz para el ERG; con intensidad de 0,2J de energía a la frecuencia de 30 Hz con ganancia de 25 K y filtros de corte alto y bajo de 1 y 100 Hz para la FM y con intensidad de 2 J de energía, frecuencia de 0,1 Hz, ganancia de 10 K y filtros de corte alto y bajo de 100 y 500 Hz para los PO.

Como electrodo positivo, el electrodo corneal modelo ERG-jet, el negativo se colocó en la frente y la tierra en el lóbulo de la oreja, para estos dos últimos se utilizó electrodos de plata llamados de piel o superficie.

Se promediaron 10 respuestas cada vez.

El estudio angiográfico se le realizó a 40 pacientes por dificultades con el colorante (fluoresceína sódica 10%). Se utilizó un angiógrafo de la firma OLIMPUS con cámara fotográfica acoplada y filtro azul. El colorante se administró por vía endovenosa de forma rápida una vez enfocada la retina del paciente con el equipo.

Aunque no es objetivo de este estudio el seguimiento evolutivo de los pacientes, estos se reexaminaron en igualdad de condiciones, después de 6 meses de recibir tratamiento.

Se utilizó para la clasificación de los pacientes la clasificación de la Comisión Nacional de Hipertensión Arterial basada en la clasificación de la OMS (134,137).

Esta clasificación es valida para adultos de 18 años y más, esta realizada atendiendo a los valores de las cifras de presión arterial.

El método estadístico empleado para el análisis de los resultados fue el test Chi Cuadrado, realizado por el departamento de Bioestadística de nuestro hospital.

RESULTADOS

El 94,4% de los pacientes estudiados presentaron alteraciones en los estudios realizados, resultando los tests electrofisiológicos los más afectados (76,6%) (Tabla 4).

En el fondo del ojo se observaron cambios en 64 pacientes (71.1%), 41 de los 66 con hipertensión ligera y 23 de los 24 con hipertensión moderada. La alteración más frecuente fue el estrechamiento arteriolar generalizado (40%) siguiendo en orden de frecuencia los cambios del reflejo luminoso arteriolar (30%) y los entrecruzamientos A-V grado II (21,1%) (Tabla 5).

Los cambios fundoscópicos menos frecuentes fueron el trayecto vascular rectificado, los cruces A-V grado IV y los exudados duros (Tabla 5).

No presentaron alteraciones en el fondo de ojo 26 pacientes de los cuales 20 tenían alterada la respuesta de los tests electrofisiológicos y la angiografía (10 con ERG alterado, nueve con PO disminuidos y 10 con cambios en el fluorograma), lo que demuestra el valor de estos tests en el diagnóstico precoz de la retinopatía hipertensiva.

El test electrofisiológico que con mayor frecuencia resultó alterado fue el ERG (63, 2%), siendo el tipo de respuesta más frecuente el ERG negativo positivo (37,7%) (Tabla 6) (Fig.29 a), incluso en pacientes con ausencia de retinopatía. Le siguen en orden de frecuencia los PO, estando disminuidos en amplitud el 43, 3% (Fig.29 b), correspondiéndose a pacientes con retinopatía el 23%.

En el seguimiento evolutivo de 6 meses con tratamiento presentaron mejoría en la respuesta del ERG el 28,8% y en los PO el 12, 2% coincidiendo con una mejoría en las alteraciones del fondo del ojo, traduciendo una regresión de los cambios inicialmente detectados, que pudiera relacionarse con una efectividad terapéutica como señala Dietrich (152).

En cuanto a la dinámica circulatoria presentaron alteraciones el 65% de los pacientes, el aspecto que se alteró con mayor frecuencia fue la velocidad de relleno (62,5%) (Tabla 7). Esta alteración resultó más frecuente en la hipertensión arterial moderada (70%).

En algunos casos pudo observarse que próximo a los cruces patológicos por oftalmoscopia, el flujo laminado se disgrega y se hace homogéneo con producción local de turbulencia. Con más frecuencia el enlentecimiento del flujo se traduce más allá del cruce, dando el aspecto de una laminación más amplia.

En dos pacientes se observó filtración difusa del colorante (traduciendo daño tisular de la pared vascular), con fuga fluoresceínica en áreas localizadas (como muestra la Fig. 29c) que más tarde pudieran ser asientos de exudados.

A los 6 meses se observó mejoría en el 25% de los fluorogramas inicialmente

afectados. DISCUSIÓN

Existen discrepancias en cuanto a la presencia de cambios vasculares en la retina de pacientes con hipertensión ligera o moderada. En un estudio realizado a 500 pacientes con cifras de tensión arterial de 160/100 mmHg, se observó que el 66% de los pacientes tenían arteriolas de calibre normal y más del 50% presentaban el reflejo luminoso también normal. Otros trabajos refieren que la irregularidad en el calibre de los vasos ocurre sólo en un 27%, los cruces A-V patológicos del 34% al 37 % y que el aumento del reflejo arteriolar aparece del 35% al 40% de los pacientes (137).

El estrechamiento generalizado es indicativo de que ha estado presente una tensión diastólica de cerca de 120 mmHg. En el caso de pacientes jóvenes pueden ser cifras más bajas. Su presencia es criterio de un reciente inicio de la enfermedad hipertensiva. Se produce por cambios funcionales u orgánicos, en dependencia de la "edad" del vaso sobre el cual recae el estímulo hipertensivo y el tiempo que dure este, de forma tal que puede ser reversible e irreversible (152). Según Wagener, el aumento del brillo central está relacionado más estrechamente con la duración de la hipertensión que con su severidad. Sin embargo en nuestro estudio hubo una representación importante de esta alteración en los pacientes con hipertensión arterial moderada independiente del tiempo de duración. En su clasificación del fondo de ojo plantea que el 39,1%

de los casos con hipertensión arterial, tiene fondo de ojo normal (137). En nuestra casuística no presentaron alteraciones vasculares fundoscópicas 26 pacientes (28, 9%), sin embargo 20 de ellos tenían alterada la respuesta de los tests electrofisiológicos.

Yonemura (13) plantea que los potenciales oscilatorios (PO) se alteran precozmente en la diabetes mellitus, como un marcador de cambios en la microcirculación, donde dichos cambios preceden a los oftalmoscópicos, tal como observaron Márquez y Santiesteban en el 79.

Bellini y colab. (153), teniendo en cuenta la utilidad del método en la diabetes, registraron los PO en 24 sujetos con hipertensión arterial esencial con cifras tensionales mayores de 140/90 mmHg y compararon la respuesta con la obtenida en nueve sujetos sanos (como grupo control). Concluyendo que los PO estaban disminuidos significativamente en los pacientes hipertensos, demostrando que la actividad eléctrica de la retina se altera precozmente en el curso de la hipertensión y que la influencia de la presión sistólica sobre el índice de los PO es mayor que la influencia de la presión diastólica.

Rivalico y col. (154), examinaron mediante los PO un grupo de pacientes hipertensos en estado inicial según clasificación de la OMS antes y después de ocho meses de tratamiento encontrando una correlación inversa entre los índices de los PO y los niveles de presión arterial. Años después el mismo autor (44), estudia 35 pacientes a través de los PO divididos en cuatro grupos según terapéutica indicada, antes y después de cumplir un año de tratamiento. Observando que la respuesta de los PO aumentó significativamente en el grupo tratado con inhibidores de la enzima “angiotensin-converting”, probablemente por un mecanismo vasodilatador.

Cáceres y colaboradores (155) en un estudio realizado en un área de salud de la ciudad de La Habana reportan alteración en los potenciales oscilatorios y las relaciona con la evolución de la hipertensión.

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio no podemos plantear que los cambios en los PO ocurran precozmente al relacionarlos con el ERG, como se observa en la tabla 5 donde el 63, 2 % de los casos tenían respuesta patológica del ERG mientras que sólo el 46 % tenían cambios

en los PO. Por otra parte si analizamos los 20 casos sin cambios fundoscópicos vemos que la alteración del ERG estaba presente en el 50 % y la de los PO el 45 %. Esto hace que nuestros resultados coincidan más con los de Yonemura que encontró disminuidos los PO en el 5 % de los casos estudiados con hipertensión arterial con similares hallazgos.

Moreno García (8), estudiando pacientes con isquemia retiniana, establece diferencias entre los accidentes isquémicos y las isquemias por enfermedades crónicas como la hipertensión arterial y la arterioesclerosis, planteando que las de curso crónico producen modificaciones poco pronunciadas e inconstantes, en la actividad eléctrica de la retina.

Santesteban y Márquez estudiaron un grupo de pacientes con accidentes vasculares agudos de la retina de tipo obstructivo concluyendo que: "Las alteraciones de la retina en las oclusiones vasculares cambian los parámetros del ERG. Se afecta primero y con más intensidad los PO, que disminuyen en número y amplitud llegando a desaparecer en dependencia de la extensión de la lesión. La onda b del ERG también disminuye su amplitud".

Talks y col. (156), examinaron 34 pacientes con hipertensión arterial acelerada en el transcurso de una fase aguda, desde el punto de vista clínico, de estos se estudiaron 12 pacientes por electrofisiología (ERG y PEV). Once de ellos tenían respuesta anormal de ERG y PEV. Pasados seis meses se repitió el estudio observándose recuperación de la latencia de los PEV a la normalidad en siete pacientes, no así del ERG que permaneció con amplitud disminuida y tiempo prolongado en todos los pacientes. Entre dos a cuatro años después, solo dos pacientes mantenían prolongada la latencia de los PEV pero el ERG se mantenía anormal. Los autores concluyeron que durante la fase aguda de la hipertensión se produce una neuropatía óptica isquémica que generalmente regresa pero puede causar una neuropatía óptica isquémica anterior permanente.

Se discute el valor y efectividad de los tests electrofisiológicos con relación a la angiografía fluoresceínica de los vasos retinianos. En una época se consideró imprescindible la realización de

esta última para validar los resultados de los tests electrofisiológicos. La angiografía fluoresceínica, la consideramos en este caso, un complemento de los tests electrofisiológicos.

En nuestro estudio algunos cambios vasculares detectados por oftalmoscopia no se correspondieron totalmente con lo observado en los angiogramas como el estrechamiento vascular. La causa de ésta discrepancia puede ser el resultado de un cambio en la densidad óptica de la pared vascular.

Coleman y colb. (157), estudiaron un grupo de pacientes con ateromatosis carotídea, por ERG y angiografía fluoresceínica. Compararon los resultados con los obtenidos en un grupo de sujetos con vasos normales. El estudio demostró una isquemia retiniana importante por electrorretinografía en presencia de angiofluoresceinografía normal en los pacientes con enfermedad de la arteria carótida.

En cuanto a la valoración evolutiva de la retinopatía a los seis meses de tratamiento, se destaca el ERG como el test más sensible en reflejar la regresión del daño inicial retiniano. Sin embargo otros autores como Cosenzi (158) indican que en la valoración de la efectividad terapéutica por los tests electrofisiológicos (PO), la droga utilizada juega un rol de importancia.

CONCLUSIONES

1. - La mayoría de los pacientes estudiados presentaron cambios vasculares en la retina.
2. - De los exámenes realizados, los tests electrofisiológicos resultaron ser los más sensibles a estos cambios.
3. - La mayoría de los casos presentaban un estadio inicial de la enfermedad reflejado por los hallazgos a la oftalmoscopia.
4. - El test electrofisiológico más afectado fue el ERG, traduciendo cambios isquémicos en la microcirculación de la retina, principalmente de las capas medias.
5. - La poca afectación de la frecuencia macular puede ser un indicador de pocos cambios en la microcirculación coroidea.

6. - La angiografía mostró un enlentecimiento en la velocidad del flujo sanguíneo.

7. - Se evidenció una mejoría de los cambios encontrados después de seis meses de tratamiento, incluyendo los tests electrofisiológicos en algunos pacientes, por lo que consideramos que las alteraciones vasculares en estos casos, eran de tipo funcional.

8. - El valor de los tests electrofisiológicos y de la dinámica circulatoria resultaron ser similares para el diagnóstico precoz de la retinopatía hipertensiva.



TABLAS Y REGISTROS

Tabla 4

Distribución de la muestra total según la frecuencia de alteraciones encontradas.

		Frecuencia	%
Fondo de Ojo	Sin alteraciones	26	28,9
	Con alteraciones	64	71,1
Tests Electrofisiológicos	Sin alteraciones	21	23,3
	Con alteraciones	69	76,6
Examen Angiofluoresceinográfico d)	Sin alteraciones	14	35,0
	Con alteraciones	26	65,0

(1) Sólo se estudiaron 40 pacientes.

Tabla 5

Alteraciones del Fondo de Ojo (en orden de frecuencia). *

	No.	%
Estrechamiento Arteriolar Generalizado	36	40
Reflejo Luminoso	27	30
Cruce A-V Grado II (Ahusamiento)	19	
Trayecto Vascular Tortuoso	13	14,4
Cruce A-V Grado III (Desviación y Depresión)	13	14,4
Cruce A-V Grado I (Ocultamiento)	7	7
Reflejo Luminoso de Hilo de Cobre	5	0,5
Trayecto Vascular Rectificado	3	0,3
Cruce A-V Grado IV (Compresión)	3	0,3
Exudados Duros	3	0,3

Tabla 6
Alteraciones en los tests electrofisiológicos. *

		No.	%
Electrorretinograma	NEG (+)	34	37,7
	Subnormal	23	25,5
Frecuencia Macular	Disminuida	16	17,7
Potenciales Oscilatorios	Disminuidos	39	43,3
	Ausentes	3	3,3

* Resultados obtenidos en la muestra total.

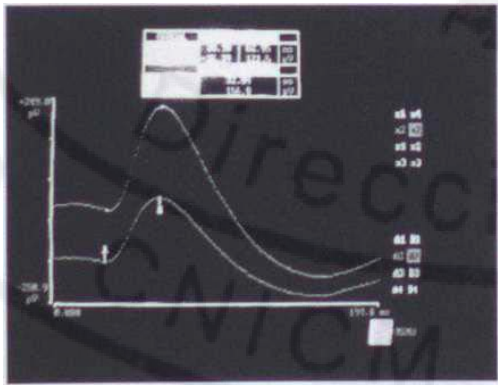


Fig.29 a ERG normal(arriba) y ERG negativo (+), en paciente con hipertensión arterial.

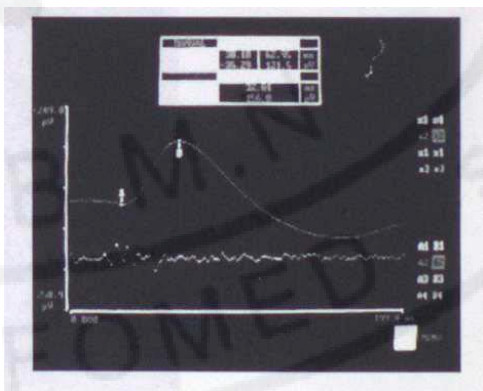


Fig.29b ERG negativo(+) y PO disminuidos en paciente con hipertensión arterial.

Tabla 7
Alteraciones en el examen angiofluoresceinográfico.

	No.	%
Alteración en la velocidad de relleno	25	62,5
Alteración en la velocidad de vaciamiento	16	40
Dilatación Localizada	14	35
Filtraciones Difusas	2	5
Zonas de Isquemia Capilar	5	12,5

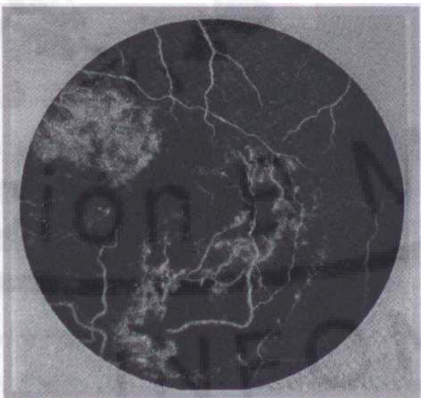


Fig. 29c Angiografía que muestra zonas de isquemia y filtraciones difusas.

7.2.3 EL ERG EN LAS ENFERMEDADES QUE AFECTAN EL NERVIO ÓPTICO

.1 EL ERG EN LA NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA GENERALIDADES

Actualmente se define al glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), como una neuropatía óptica de progresión lenta caracterizada por atrofia y aumento de la copa en la cabeza del nervio óptico (Fig.30), asociada a patrones característicos de pérdida del campo visual (159), en la que la hipertensión ocular es el factor de riesgo más importante (160).

Existen otros factores de riesgo como la edad, la raza, antecedentes familiares, enfermedades sistémicas o vasculares asociadas, miopía y otras (161).

En los últimos años ha existido un gran interés en el desarrollo de pruebas psicofísicas y electrofisiológicas para el diagnóstico del daño glaucomatoso incipiente (25). Este interés se debe a la evidencia mediante estudios histológicos post-mortem del nervio óptico y retina, que cuando se realiza el diagnóstico de glaucoma un gran número de células ganglionares y de fibras nerviosas han muerto (7).

Recientemente se realizó un trabajo en primates con hipertensión ocular crónica inducida (glaucoma experimental), con el objetivo de estudiar los cambios histológicos en la retina y su correlación con el ERG convencional por estimulación a flash y el ERG-multifocal. Las mediciones histológicas mostraron que el daño se limitó a la pérdida de células ganglionares con similar afectación de células centrales y periféricas. Los tests electrofisiológicos mostraron poca alteración del ERG convencional en ojos con severo daño de las células ganglionares, y que la amplitud del ERG-multifocal se correlaciona con la densidad de las células ganglionares sobrevivientes (162).



Fig.30 Fondo de ojo en paciente con neuropatía óptica glaucomatosa donde se aprecia el aumento de la copa en relación al diámetro del disco óptico.

Se plantea que en el glaucoma la sensibilidad al color disminuye antes de que se produzcan las alteraciones del campo visual. Kelly y colaboradores (163), realizaron un estudio para medir la luminancia foveal y sensibilidad al color en pacientes con glaucoma, sospechosos de glaucoma y sujetos normales, concluyendo que el glaucoma conduce a una disminución generalizada de las células ganglionares P, que es más pronunciado en las células que reciben los estímulos de longitud de onda corta. Basados en parte en estos resultados, Martus y colaboradores (164), desarrollaron un nuevo test de exploración para el diagnóstico precoz a través de los PEV, empleando como estímulo flashes azules sobre fondo amarillo. Los resultados muestran una reducida sensibilidad en el grupo sospechoso de glaucoma, relacionando estos con un estadio precoz de la enfermedad. Otros autores (165), realizaron estudios del campo visual utilizando estímulos de onda corta sobre fondo amarillo para evidenciar defectos glaucomatosos incipientes en etapas iniciales de la enfermedad. Korth, Junemann y colaboradores (166), utilizaron varios tests electrofisiológicos y psicofísicos para el diagnóstico precoz del glaucoma en sujetos normales con hipertensión ocular y compararon los resultados con los obtenidos en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto sin defecto en el campo visual. Los autores concluyen que el defecto sensorial puede detectarse antes de que se produzca el daño en el nervio óptico, si se utiliza el test que en particular estudia determinado grupo de células ganglionares.

Benitez del Castillo (167) correlacionó los índices del campo visual con los PEV por estimulación a patrón en pacientes con glaucoma y sujetos normales, encontró que el defecto medio (DM) no se correlaciona con los valores del PEV pero la desviación estandar (DS) se correlaciona con los valores de latencia de los PEV, posiblemente por ser índices de defectos localizados.

Salgarello (168), con el propósito de encontrar un método eficaz para el diagnóstico precoz estudia por ERG-P un grupo de pacientes con hipertensión ocular y comprobó los resultados con la morfología del disco óptico determinada por tomografía confocal con láser. Como

conclusión plantea que en pacientes con hipertensión ocular hay una significativa correlación entre la amplitud del ERG-P y la morfología de la copa del disco óptico, sugiriendo una afectación paralela de ambas funciones.

ACTUALIZACIÓN DE LA FISIOPATOGENIA

En la fisiopatogenia de la enfermedad se plantean varias teorías entre las que se encuentran la teoría mecánica propuesta por Müller (161) que explica la muerte de las neuronas secundaria a la compresión directa de las fibras nerviosas por la presión intraocular elevada.

La teoría vascular (161, 169) que plantea los cambios atrofícos celulares secundarios a procesos isquémicos ya sea por compresión directa de los vasos por la presión elevada o por otras causas sin relación con esto. Existen algunas evidencias para creer que trastornos en la microcirculación de la cabeza del nervio óptico ejerzan una influencia en el desarrollo de la neuropatía óptica como una anormalidad primaria o como un factor que incrementa la susceptibilidad del daño ocasionado por un aumento de la presión intraocular con una deficiente autorregulación (169-173). En un estudio reciente realizado por Márquez M. y Besil MM. en el Hospital Hermanos Ameijeiras a 50 pacientes con GPAA y 30 sujetos sanos como control a través de ultrasonido doppler a color, se comprobó una disminución de la presión de perfusión en todos los pacientes con glaucoma en comparación con el grupo control, así como un aumento en la resistencia en las arterias ciliares posteriores.

Enfermedades vasculares sistémicas como la hipertensión arterial y otras como la diabetes mellitus y la migraña, están con frecuencia asociadas al glaucoma (171,172).

La teoría del transporte axonal (174), que supone un bloqueo del transporte axonal retrógrado y de los elementos neurotróficos, inducido por la presión intraocular elevada con deformidad de los axones en su paso por la lámina cribosa o por cambios estructurales a nivel de dicha lámina. Y la más reciente, la teoría de la apoptosis (161,174), que es un proceso en el cual las células mueren y desaparecen sin dejar huella de la célula original y sin respuesta inflamatoria. Es una

forma programada de muerte celular, en la cual el daño celular es activado por un ciclo genéticamente codificado.

Recientemente en el 79 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, celebrado en Valencia España en octubre del 2003, al cual asistimos se expusieron trabajos que incluían dentro de la patogenia del glaucoma primario de ángulo abierto, el estrés oxidativo (175) y mutaciones en el gen MYOC (176).

Cualquiera que sea la causa que produzca el daño celular, lo cierto es que no existe tratamiento profiláctico para el glaucoma crónico simple, sin embargo la detección precoz de la enfermedad permite un control más fácil y por tanto mayor probabilidad de evitar la ceguera (177).

JUSTIFICACIÓN

En países con registro de ceguera, el glaucoma representa entre el 6,7% y el 21% (178), en los Estados Unidos de América es la segunda causa legal de ceguera, cerca de 80,000 americanos son ciegos por el glaucoma (177).

Según autores como Quigley (169,179), la incidencia de la enfermedad seguirá aumentando en la población mundial. En el año 2000 se calcula llegó a 66,8 millones de enfermos aproximadamente.

El glaucoma es una de las principales causas de pérdida visual e incluso de ceguera en el mundo. La Organización Mundial de la Salud en consecuencia con ello recomienda en sus programas de prevención de la ceguera la toma de medidas específicas y adecuadas para el diagnóstico precoz del glaucoma ya que se conoce que incluso en países con medicina más desarrollada, el 50% de enfermos con glaucoma están sin diagnosticar (180).

Preocupados por esta realidad hemos realizado diferentes estudios mediante los tests electrofisiológicos, en la búsqueda de elementos para el diagnóstico precoz.

A continuación exponemos dos de ellos, en ambos el método utilizado fue el ERG, en el primero la estimulación es a flash con luz blanca (ERG convencional o global) realizado en la época que

perfeccionábamos el montaje de la técnica y en el segundo el estímulo es un patrón estructurado a reversión en tablero de damas, el ERG a patrón (ERG-P) realizado más recientemente.

ERG A FLASH EN EL GLAUCOMA

GENERALIDADES

La electroretinografía no es una técnica habitualmente utilizada en la exploración funcional del ojo glaucomatoso.

En el presente trabajo haremos una revisión de la literatura en relación con el tema y el informe de un estudio realizado a un grupo de pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 20 y 50 años, portadores de glaucoma primario y secundario, con cifras tensionales hasta 20mmHg y con cifras tensionales elevadas por encima de 20 mmHg, con el objetivo de perfeccionar la técnica y describir los cambios en el ERG global y los PO como reflejo de disfunción de la retina en el curso de la enfermedad.

Previamente haremos la revisión de la literatura para después mostrarles nuestros resultados personales.

Karpe, observó que el ERG es normal o ligeramente disminuido en el glaucoma. Leydhecker (181), llegó a las mismas conclusiones en un estudio realizado en 30 pacientes, y señala un aumento de la onda b al aumentar la intensidad del estímulo luminoso y el tamaño de la pupila. También sostiene que es posible obtener trazados normales a partir de ojos ciegos por glaucoma absoluto.

Henkes (182), obtiene ERG normal en el 60% de los casos estudiados por él y observó que en los que la onda b estaba disminuida existían cambios de esclerosis vascular en la retina.

Vanyseck (183) por el contrario señala en 35 glaucomatosos, modificaciones caracterizadas por un aumento del tiempo de latencia, una disminución de la amplitud y un aumento en la duración

de la onda b. En sentido general opina que estas modificaciones están relacionadas con el estado evolutivo de la enfermedad. Ambos autores señalan también la desaparición de los PO. Algunos investigadores han estudiado el ERG según diversas formas clínicas del glaucoma. Francois y De Rouck (184) notaron diferencias entre los trazados de glaucoma con ángulo abierto y con ángulo cerrado, encontrando después de la estimulación con mayor intensidad de luz una disminución de la amplitud de la onda b en glaucomas de ángulo abierto y un trazado normal en los glaucomas de ángulo cerrado.

Señalan que en los glaucomas secundarios, por traumatismos, uveitis hipertensivas, obstrucciones vasculares, etc. las modificaciones de los trazados están en relación con el daño vascular de la retina o coroides asociado y que la alteración más frecuente es la disminución de la amplitud de la onda b.

Karpe y Wulfing (185), han estudiado trazados electrorretinográficos en casos de glaucoma con variaciones importantes del tono ocular. Observaron ERG supernormal cuando la tensión ocular era superior a 40mmHg, por el contrario una tensión ocular por encima de 50mmHg producía una disminución de la amplitud del ERG. Los autores atribuyen estas alteraciones al estasis venoso.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron seis pacientes portadores de glaucoma primario y uno secundario. La técnica para el registro del ERG y los PO fue el método de promedio utilizando un electrorretinógrafo de la firma Handaya con una constante de tiempo de 0.03 y 0.3, sensibilidad de 100mv/cm y en un tiempo barrido de 100 ms.

Fueron aplicados ocho estímulos en cada prueba a todos los pacientes y las respuestas promediadas mediante una ATAC-250 de la firma Nihon Kohden.

La inscripción de los potenciales se realizó en un equipo X-Y, también de la Nihon Kohden.

Los estímulos fueron realizados con un estroboscopio de luz blanca con intensidad de 5J para la obtención del ERG y de 20J para los potenciales oscilatorios (PO). El índice usado para el cálculo de los PO fue el de Algvere (I.A.).

La investigación fue realizada en la oscuridad, después de una adaptación de 3 min.

Estudiamos los glaucomas primarios como un solo grupo analizando aparte la paciente portadora del glaucoma secundario.

Las edades de los pacientes con glaucoma crónico oscilaron entre 20 y 50 años:

2 de 20 años

2 e/ 40 y 44 años

2 e/ 45 y 50 años

Los casos estudiados como glaucoma primario no presentaban ninguna otra enfermedad ocular ó sistémica.

RESULTADOS

En el estudio de este grupo vimos que la agudeza visual era de 1,0 en tres pacientes, estando disminuida en los otros tres pero con valores superiores a 0,4.

Dos de los pacientes con agudeza visual 1,0 mantenían tensión ocular de 26mmHg y 32 mmHg.

Los otros mantenían la tensión ocular con valores de hasta 20 mmHg.

La pupila se mantuvo en miosis sólo en un caso que a su vez presentaba tensión ocular normal y agudeza visual central de 1.0. La alteración encontrada en la perimetría de este caso fue una reducción concéntrica hasta de 15 grados.

Todos los casos tenían un ángulo abierto con presencia de pigmentos en cantidades variables, observándose en algunos la presencia de sangre en el canal de Schlem. El fondo de ojo mostró aumento de excavación fisiológica en todos los casos.

El tipo de ERG que predominó fue el supernormal, obteniéndose dos pacientes con ERG supernormal en ambos ojos, dos pacientes con ERG supernormal en un sólo ojo siendo los trazados del otro ojo normal en uno y negativo-positivo en el otro.

De los casos restantes uno presentó en ambos ojos un trazado de tipo negativo-positivo el otro fue normal en ambos ojos.

La amplitud máxima de la onda a fue de 380 mv. y la mínima de 150 mv. La onda b tuvo una amplitud máxima de 520 mv y una mínima de 340 mv.

La latencia de la onda a se mantuvo normal mientras que la onda b estuvo prolongada en tres casos.

Los PO fueron normales en número y amplitud sólo en un caso, estando en el resto disminuidos en ambos parámetros (83%).

Los valores de los trazados patológicos varían entre 210 mv y 70 mv. (Normal 247.7 mv).

En la Fig.31 se muestran los registros de ERG y PO de uno de los pacientes.

El caso de glaucoma secundario corresponde a una paciente de 20 años con afaquia por catarata congénita y nistagmo pendular.

La agudeza visual en el ojo derecho (OD) de 0,2 y en el ojo izquierdo (OI) de 0,4. La tensión ocular era de 35 mmHg en OD. y de 30 mmHg en OI.

Las pupilas estaban en midriasis media e irregulares.

El ángulo abierto, bloqueado en sectores por goniosinequias y abundantes pigmentos.

El fondo de ojo mostró en ambos ojos papilas pálidas, retina con disgregación del pigmento, zonas degenerativas y máculas deslustradas sin reflejo foveal.

El ERG fue en ambos ojos de tipo sub-normal, más en OD donde la morfología del trazado además se encontraba modificada recordando a la obtenida con filtro rojo. En OI la onda a presentó tres sub-componentes (Fig.32).

Los PO estaban disminuidos en OD siendo el I.A. de 110 mv, en OI estaban disminuidos en número y amplitud siendo su valor por el I.A. de 115 mv.

En la tabla 8 se muestran las alteraciones del ERG y PO de los casos estudiados.

DISCUSIÓN

Comparando los resultados de esta muestra con los referidos en la literatura observamos una mayor frecuencia de ERG supernormal sin que coincida en todos los pacientes con cifras de tensión ocular elevada como observaron Karpe y Wulfig.

No se puede asociar con proceso atrófico del nervio óptico, por las características de los campos visuales unido a lo observado por oftalmoscopia en esos casos.

Es posible relacionarlo con la intensidad del estímulo como Leydhecker, el estasis venoso y en algunos casos con tensiones oculares elevadas, aunque en el momento del examen electrofisiológico solo dos de estos casos presentaban cifras tensionales por encima de 20mmHg.

El hallazgo de ERG de tipo negativo-positivo en tres ojos de dos pacientes, podríamos asociarlo a la presencia de cambios en los vasos de la retina (vasoespasma, esclerosis), dando trastornos isquémicos.

En el otro caso es posible que se deba a la asociación de miopía en ambos ojos, un poco más elevada en el ojo izquierdo, que como sabemos de acuerdo con su grado de severidad puede producir una disminución en la amplitud de la onda b, no modificar el trazado o hacerlo sub-normal.

El registro de un solo caso con PO normales nos hace recordar la relación de esta afección con las capas más internas de la retina entre ellas la capa plexiforme interna que se dice intervienen en el origen de los PO, y la sensibilidad de estos potenciales a los trastornos de tipo isquémicos.

El hecho de pacientes jóvenes (entre 20 y 40 años) con registro de PO alterados nos obliga a relacionar la respuesta obtenida con la enfermedad.

Yonemura, Tsuzuki y Aoki (13) han reportado la desaparición de PO en casos estudiados por ellos, siendo confirmado por Samson-Dollfus y Lods (186).

En cuanto a las alteraciones encontradas en los trazados del ERG en el caso del glaucoma secundario, las relacionamos más que con el glaucoma en sí mismo, con trastornos vasculares

y degenerativos graves de la retina y coroides, ya que en presencia de afaquia los valores del ERG suelen tener tendencia a respuestas supernormales cuando el estado funcional de la retina es normal.

CONCLUSIONES

Finalmente podemos llegar a algunas conclusiones en relación con los resultados obtenidos en la muestra como son:

1. - El tipo de ERG que predominó en el grupo de glaucoma primario fue el supernormal, seguido del negativo - positivo, traduciendo cambios vasculares ambos resultados.
2. - Los PO estuvieron disminuidos en la mayoría de los casos estudiados reflejando alteraciones en capas medias de tipo isquémico.
3. - Las alteraciones encontradas en los ERG de los pacientes afectados de glaucoma crónico primario si las unimos a los cambios obtenidos en los PO que traducen trastornos circulatorios de tipo isquémicos, nos llevan a pensar en la validez de la teoría vascular en la fisiopatogenia de la enfermedad ya sea esta una causa primaria o secundaria.
4. - Las alteraciones del ERG en el glaucoma secundario están en relación con el daño de retina y coroides.

REGISTROS

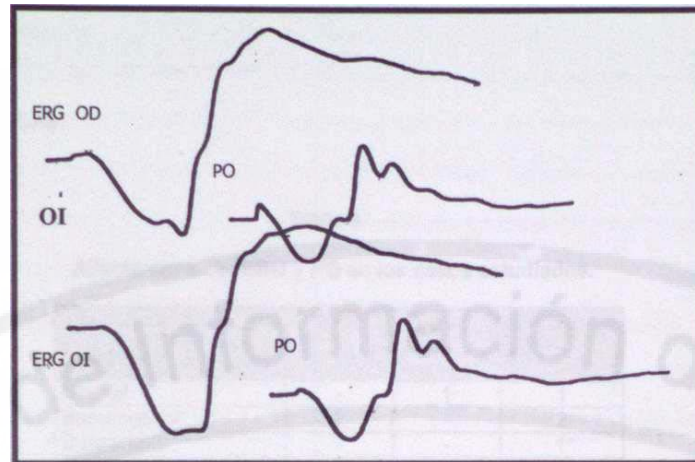


Fig. 31 ERG y PO de paciente con glaucoma primario.

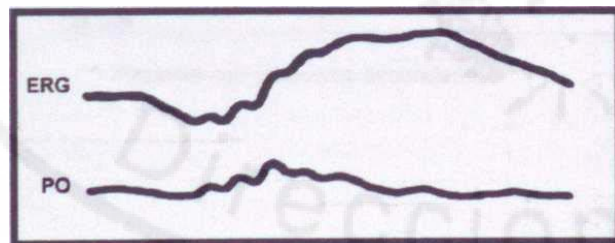


Fig. 32 ERG y PO de paciente con glaucoma secundario.

TABLAS

Tabla 8

Alteraciones del ERG y PO en los casos estudiados.

Tests Electrofisiológicos	OD	OI	AO
ERG			
Normal	-	1	1
Supernormal	2	-	2
Subnormal	-	-	1*
Negativo (+)	-	1	1
PO			
Normal	-	-	1
Dism. amplitud	1*	-	-
Dism. N° de ondas	-	-	-
Dism. amp. y N° de ondas	-	1*	5

* Paciente con glaucoma secundario.

ERG A PATRON EN EL GLAUCOMA

ANTECEDENTES

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 (ERG-P) (4). El método se generalizó en la clínica años más tarde (1972-1979), después de los trabajos de Halliday y de la introducción del electrodo de banda de oro diseñado por Arden (4,6,7).

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 dos respuestas, una generada por los cambios locales de luminancia, originada por las mismas células del 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 que afectan el nervio óptico, entre ellas el glaucoma (4, 52).

El glaucoma crónico simple o glaucoma primario de ángulo abierto, es una enfermedad de comienzo insidioso, por lo que su diagnóstico es complejo en fases precoces de la enfermedad ya que el paciente se encuentra asintomático e ignora que está enfermo.

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 los cambios de movimiento y contraste (7,187). Así tenemos que Fernández-Tirado F. J. y colab. (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 (188).

Arden y Hitchings (1992-1995) encontraron alteraciones en el ERG-P en el 43 % de sus casos dados por reducción de la amplitud (7).

Odom y colab. (1990) estudiaron 30 sujetos, 15 normales y 15 glaucomatosos con dos 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. (189).

Jacobi y colab. (1994), estudiaron la variabilidad y reproducibilidad 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 (190).

OBJETIVOS

En el presente trabajo motivados 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 colab. (191) que utiliza dos formas de estimulación con patrones estructurados a las que llamaremos campo completo (CC) y enmascaramiento (EM).

MATERIAL Y MÉTODO

Muestra

A manera de ejemplificar la técnica que se describe a continuación, ésta se realizó a 8 sujetos normales como grupo control y a 8 pacientes con diagnóstico establecido de glaucoma crónico de ángulo abierto, provenientes de la consulta especializada de glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", con edades entre 20 y 50 años, agudeza visual de 1.0 y 0.8, relación excavación/disco (E/D) entre 0.1 - 0.5 con aumento de la mancha ciega como alteración del campo visual.

Descripción de la técnica

La prueba se realizó en condiciones mesópicas, sentado el paciente frente al monitor a la distancia de 1 metro, sin adaptación previa a la oscuridad. Cada ojo se examinó por separado.

Se usó como electrodo activo, el electrodo de banda de oro diseñado por Arden colocado en el párpado inferior. El electrodo negativo se colocó a 1 cm. del canto externo del ojo a examinar para evitar contaminación con la actividad cortical. Como electrodo de tierra, se utilizó 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 y el diseñado por Hawlina (4), que también pueden ser utilizados.

La estimulación fue de dos formas, con 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 de 100 % y un tiempo de análisis de 400 milisegundos.

Una forma de estimulación utiliza el área completa del monitor, a la que se llamó 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 inició con la estimulación a CC.

Utilizamos un tamaño de cuadrado de 16 mm. (41 minutos de arco), ya que la máxima sintonización espacial de la onda N95 se observa entre los 25 y 50 minutos de arco. El ángulo visual fue de 14.3 grados para poder registrar la actividad del área macular y paramacular (7).

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

Se determinaron 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 midió desde la deflexión negativa que la precede, hasta el pico de onda, la amplitud de la onda N95 desde el pico de P50 hasta el pico de N95, denominada NP en los trabajos de Fernández-Tirado.

El tiempo se midió desde el estímulo hasta el pico de cada onda a analizar. Se promediaron 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 suspendieron 15 días previos a la prueba.

Se excluyeron 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 dos 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 dos grupos (normales y glaucomatosos) con relación a cada onda y al cociente EM/CC x 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 cuatro 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 autores (7) para el ERG-P (Fig.33).

Se analizaron las tres 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 seis de los ocho casos y la onda N95 se analizó en los ocho sujetos.

En la tabla 9 se muestra la media de los valores de amplitud y tiempo implícito de la onda P50.

Aunque la diferencia de los valores entre las dos formas de estimulación no es estadísticamente significativa, se evidencia un acortamiento del tiempo con la estimulación por enmascaramiento así como una disminución de la amplitud. Igual comportamiento se observó en la onda N95 (Tabla 10), aunque en esta onda la diferencia entre las dos formas de estimulación (CC-EM) es más evidente y tiene significación estadística para la amplitud (Tabla 11).

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

Los valores obtenidos se muestran en las tablas 12 y 13, 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 14).

En las tablas 15 y 17 se exponen los resultados de la comparación de cada variable analizada entre normales y enfermos para las dos 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.

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 de 63 % y el de los normales de 58 %.

En los gráficos 3, 4, 5 y 6 es posible observar los resultados expuestos en las tablas para las ondas P50 y N95. El gráfico 7 se muestra de forma individual el cociente EM/CC de los casos con glaucoma en relación con el valor medio obtenido en los casos normales.

DISCUSIÓN

Como se ha demostrado en el glaucoma crónico simple se afectan las células ganglionares de la retina, principalmente las magnocelulares perifoveales sensibles a cambios de contrastes y movimiento (4,52,192). 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 (169,170,192).

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 cinco 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 (192). Las técnicas morfométricas detectan alteraciones cuando ya ha degenerado una proporción considerable de las células ganglionares (187,193).

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 (7,192-194). Sin embargo las discrepancias existentes entre los resultados obtenidos de sujetos normales y glaucomatosos, además de las variaciones de las respuestas intraindividual e interindividual (190), han llevado a los investigadores a la búsqueda de nuevas técnicas dentro del método con el objetivo de obtener mejores resultados.

Graham y colaboradores (195) 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/segundos, 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 (7).

Shorstein y Dawson (1999), realizaron un estudio similar, utilizando la estimulación por cuadrantes, basados en el criterio de que los cambios glaucomatosos del campo visual tienden a ocurrir primero en la periferia media, por lo que el uso del ERG-P fuera del campo central puede ser un test sensible para la detección precoz del glaucoma(196).

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 para central,

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.

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

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 estimulada, a pesar de tener significación estadística para la onda N95. Cuando realizamos el estudio comparativo entre los dos 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 dos 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 colaboradores. 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 sólo la latencia de P50 se relacionaba con los índices perimétricos (197).

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 para la N95 éste se comportó como una variable útil, como se observa en el gráfico 7, correspondiendo los casos más alejados de la línea normal a los de mayor afectación. Este concepto de evaluación del cociente de dos valores ha sido utilizado en otros campos de la electrofisiología como por ejemplo en la electro-oculografía (198) el cociente de Arden:

$$\frac{\text{Amplitud máxima luz} \times 100}{\text{Amplitud mínima oscuridad}}$$

CONCLUSIONES

- 1 - El *ERG-P* con estimulación del área de Bjerrum produjo cambios en las ondas *P50* y *N95* que relacionamos con la disminución del área estimulada.
- 2 - La estimulación a la frecuencia de 4 ciclos por segundo permite la identificación de todos los componentes del *ERG-P*.
- 3 - Se trabajó con el valor medio de ambos ojos al no detectarse diferencias interoculares en los valores obtenidos para las variables tiempo y amplitud de ambas ondas en los dos grupos estudiados.
- 4 - Al comparar los grupos normales y glaucomatosos, se observó afectación del *ERG-P* en los glaucomatosos con ambas formas de estimulación.
- 5 - La onda *N95* resultó ser más sensible en cuanto a los cambios de amplitud y en el cociente *EM/CC*.
- 6 - El *ERG-P* por estimulación del área de Bjerrum puede considerarse un test útil para detectar el daño retiniano ocasionado por el glaucoma.

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 9
Valores medios y desviación típica de latencia y amplitud a CC y EM de la onda P50. Sujetos normales.

	Media	N	Desviación Tip.
CCP50LatMedia	57, 1667	6	3, 0867
EMP50LatMedia	55, 6333	6	3, 0043
CCP50AmpMedia	4,1861	6	, 5665
EMP50AmpMedia	2, 2528	6	, 5806

Tabla 10
Valores medios y desviación típica de latencia y amplitud a CC y EM de la onda N95. Sujetos normales.

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

Tabla 11
Diferencia entre CC y EM (latencia y amplitud) para sujetos normales.

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

Tabla 12

Valores medios y desviación típica de latencia y amplitud a CC y EM de la onda P50. Pacientes glaucomatosos.

	Media	N	Desviación Tip.
CCN50LatMedia	60, 1688	8	3, 9324
EMN50LatMedia	58, 7750	8	10, 2056
CCN50AmpMedja	3, 4396	8	, 3630
EMN50AmpMedia	1, 7771	8	,4853

Tabla 13

Valores medios y desviación típica de latencia y amplitud a CC y EM de la onda N95. Pacientes glaucomatosos.

	Media	N	Desviación Tip.
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 14

Diferencia entre CC y EM (latencia y amplitud) para pacientes con glaucoma.

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

Tabla 15

Onda P50. Comparación de los valores medios y la desviación típica de latencia y amplitud a CC y EM entre sujetos normales y pacientes con glaucoma.

	GRUPO	N	Media	Desviación Tip.
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

Tabla16

Diferencia entre CC y EM (latencia y amplitud) onda P50 para ambos grupos.

	Prueba T para la igualdad de medias			
	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
CCP50LatMedia	,149	-3,0021	-7,2431	1,2390
EMP50LatMedia	,483	-3,1417	-12,5932	6,3099
CCP50AmpMedia	,011	,7465	,2066	1,2865
EMP50AmpMedia	,121	,4757	-,1445	1,0959
P50ratioMedio	,781	1,5963	-10,6328	13,8254

Tabla 17

Onda N95 Comparación de los valores medios y desviación típica de latencia y amplitud a CC y EM entre sujetos normales y pacientes con glaucoma.

	GRUPO	N	Media	Desviación Tip.
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	, 7533
	Con glaucoma	8	2, 7937	1,1305
P95ratioMedio	Normales	8	58, 6549	14, 1549
	Con glaucoma	8	63, 6295	18, 8493

Tabla 18

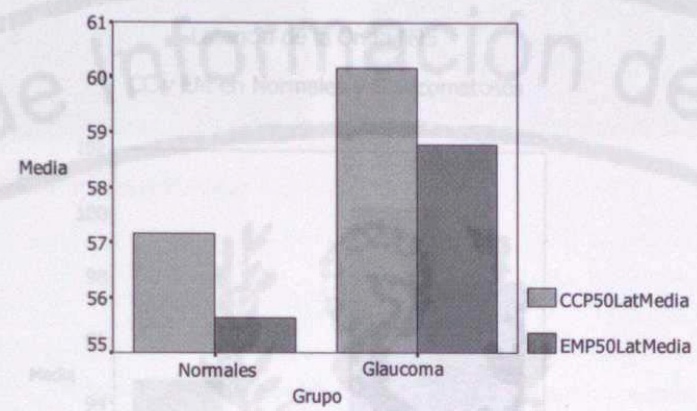
Diferencia entre CC y EM (latencia y amplitud) onda N95 para ambos grupos.

	Prueba T para la igualdad de medias			
	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
CCN95LatMedia	,072	-5,5062	-11,5768	,5643
EMN95LatMedia	,252	-6,0187	-16,8302	4,7927
CCN95AmpMedia	,729	,2813	-1,4242	1,9867
EMN95AmpMedia	,925	4.583E-02	-,9843	1,0760
N95ratioMedio	,560	-4,9746	-22,8495	12,9002

GRÁFICOS 3 Y 4

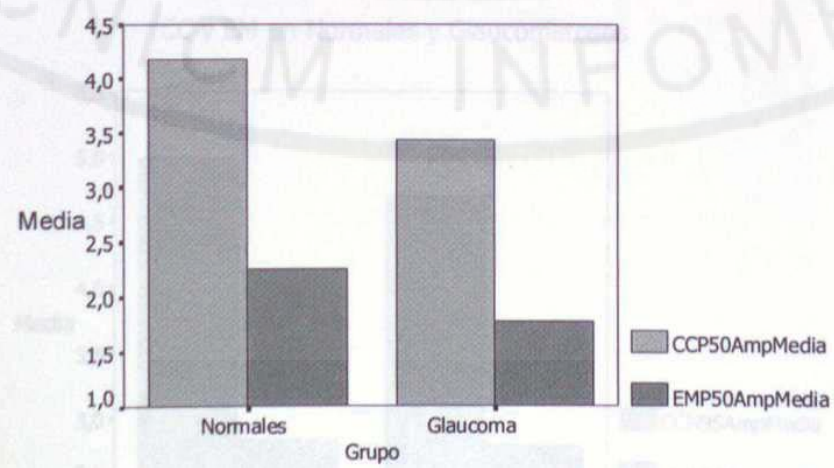
GRÁFICOS 3 Y 4

Latencia de la onda P50
CC y EM en normales y glaucomatosos

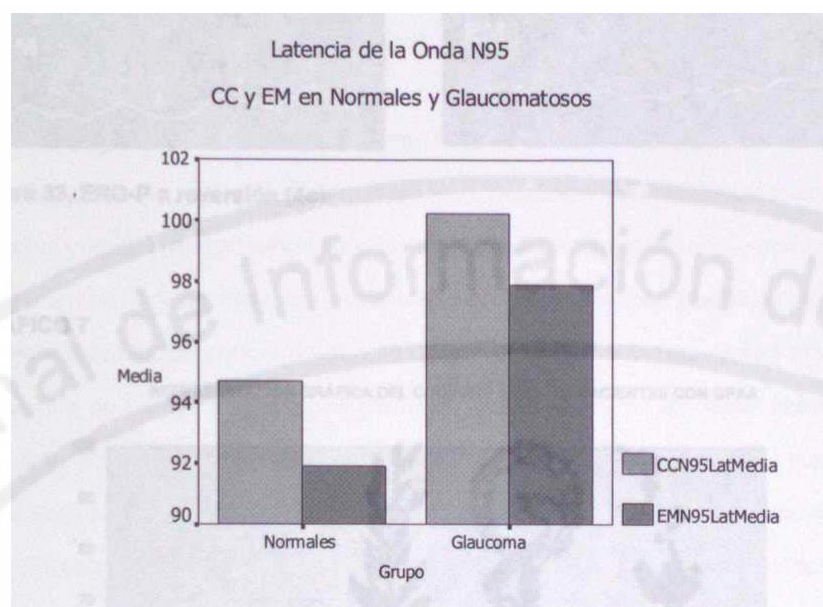


Amplitud de la onda P50

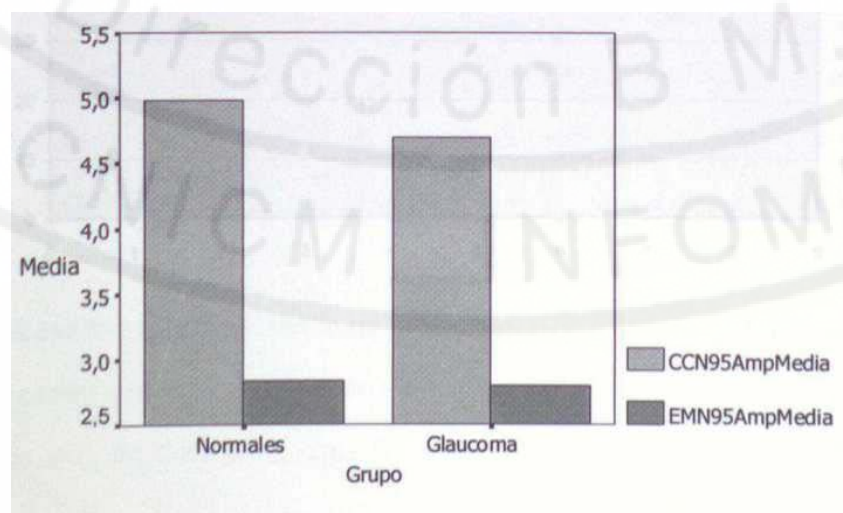
CC y EM en normales y glaucomatosos



GRÁFICOS 5 Y 6



Amplitud de la Onda N95 CC y EM en Normales y Glaucomatosos



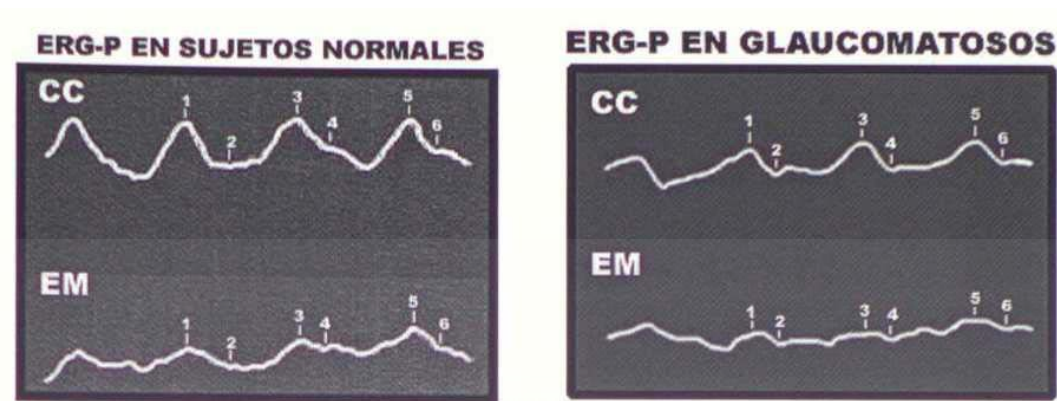
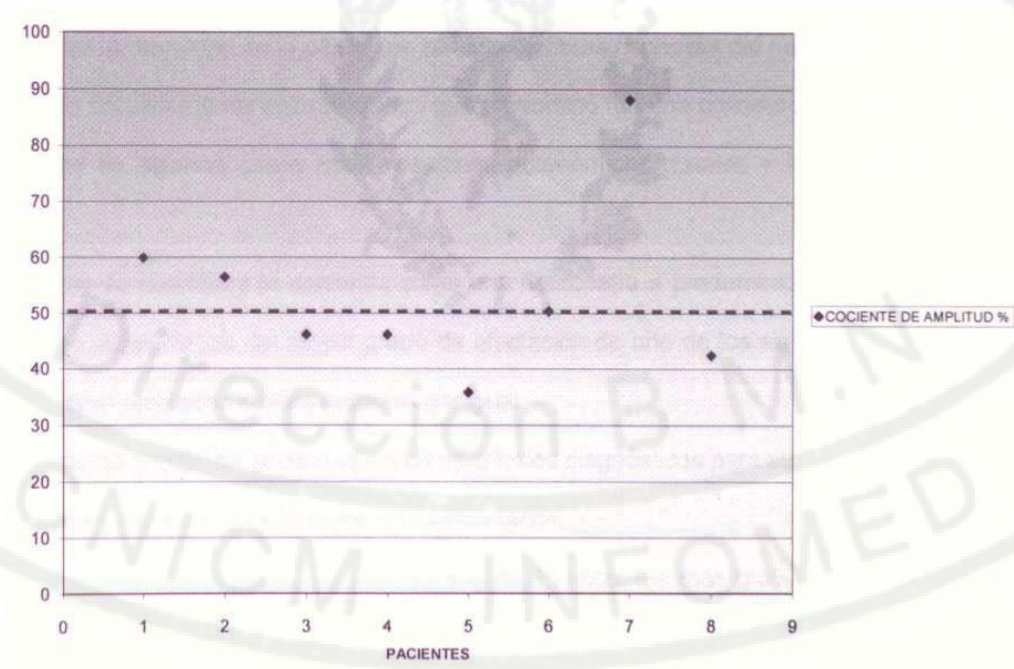


Figura 33, ERG-P a reversión (4c)

GRÁFICO 7

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL COCIENTE EM/CC EN PACIENTES CON GPAA



.2 LOS MÉTODOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN LA NEUROPATIA ÓPTICA EPIDÉMICA

GENERALIDADES

Una neuropatía de carácter epidémico y comportamiento sub-agudo, se presentó en Cuba a principios de 1992.

Más de 50,000 personas fueron afectadas. El síndrome estaba dado por manifestaciones generales como cansancio, fatiga muscular, irritabilidad, insomnio y pérdida de peso; manifestaciones del sistema nervioso central expresadas por hipoacusia neurosensorial, en algunos casos sub-clínica y disminución de la agudeza visual central bilateral y simétrica, con afectación de la visión de color (eje rojo-verde), del campo visual central (escotoma central o ceco-central relativo al rojo en la mayoría de los casos) y cambios oftalmoscópicos al fondo de ojo como hiperemia de papila y palidez del sector temporal de la papila con pérdida de fibras nerviosas del haz papilo macular.

La alteración del sistema nervioso periférico que predominó fue una polineuropatía de tipo sensitivo, reportándose en algunos casos manifestaciones autonómicas distales y trastornos esfinterianos (199-204).

Esto hizo que se clasificara la epidemia como una neuropatía a predominio óptico y a predominio periférico, en dependencia del mayor grado de afectación de uno de los sistemas nervioso y mixta cuando estaban afectados ambos sistemas por igual.

Se establecieron grados de severidad así como criterios diagnósticos para su mejor estudio (205).

La enfermedad fue excepcional en los niños y ancianos.

La forma óptica predominó en hombres mayores de 35 años, fue más grave en los que fumaban y bebían.

La forma periférica predominó en mujeres con más baja frecuencia de estos hábitos tóxicos (201).

Similar cuadro clínico ha sido descrito en el mundo en diferentes períodos (guerras, catástrofes naturales etc.), en Cuba en el siglo XIX, durante las guerras de independencia y el bloqueo del

puerto de La Habana por la escuadra americana, se reportó una ambliopía que fue llamada ambliopía del bloqueo por el Dr. López en su publicación del año 1900 y por el Dr. Madam en 1898 (204).

Para caracterizar clínicamente la epidemia se estudiaron sus manifestaciones generales, oculares, neurológicas, hematológicas y hemoquímicas además del líquido cefalorraquídeo.

Se hicieron pruebas neurofisiológicas, anatomohistológicas (biopsia del nervio sural), estudio del ADN mitocondrial en el Instituto Emory de Atlanta (Tabla 19), por la semejanza de la enfermedad con la Neuropatía Óptica de Leber (206,207) y pruebas electrofisiológicas. Dentro de estas últimas se incluyeron los métodos electrofisiológicos de la visión.

Hemos escogido el ERG y los PO para el estudio de la capa de fotorreceptores y capas medias de la retina y los PEV para el estudio del nervio óptico.

El PEV es la señal eléctrica generada en la corteza visual occipital como respuesta a un estímulo visual. Refleja la actividad eléctrica de la región central de la retina hasta el lóbulo occipital donde su representación es mayor que el de las regiones periféricas. Morfológicamente esta formado por un complejo de ondas positivas y negativas denominadas según orden de aparición N1, P1, N2, P2 o según el tiempo en que se producen dado en milisegundos. En clínica la onda que más se estudia es la P2 (P100) por ser la más constante (208).

Estas pruebas por ser especializadas y complejas se realizaron a grupos limitados de pacientes con la forma óptica o mixta de la neuropatía a su ingreso en centros hospitalarios, antes de recibir tratamiento.

En el presente trabajo exponemos los resultados de las pruebas realizadas a 50 pacientes con la forma óptica de la neuropatía a su ingreso en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

OBJETIVOS

Describir los cambios en el ERG, PO y PEV en los pacientes con Neuropatía Óptica Epidémica.

ESPECÍFICOS

1. - Según los resultados del ERG y PO deducir si hay participación de la retina y cual estructura es la afectada.
2. - Que tipo de daño traduce la respuesta de los PEV en el nervio óptico, axonal, mielínica o ambas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 50 pacientes con el diagnóstico de neuropatía óptica según los criterios diagnósticos establecidos por expertos (205), 20 mujeres y 30 hombres, con edades a partir de 15 años.

A todos se les realizó exámenes de laboratorio (hemograma, eritrosedimentación, hierro sérico, glicemia, serología, dosificación de vitamina A y B1), examen oftalmológico (agudeza visual con corrección, test de visión a color, estado de los medios transparentes, fondo de ojo, estudio del campo visual, estudios electrofisiológicos) y examen físico neurológico en busca de manifestaciones del sistema nervioso periférico.

METODOLOGÍA

El examen de la agudeza visual se realizó utilizando un proyector de optotipos de la firma Opton, el test de visión a color que se empleó fue el de Ishihara, la exploración de los medios transparentes y del fondo del ojo se hizo por oftalmoscopia a distancia y directa con un oftalmoscopio de la firma Karl-Zeiss y por biomicroscopia con lámpara de hendidura de la firma Rodenstock.

El campo visual se realizó con pantalla gris o escotómetro, a la distancia de un metro, con estímulos blanco rojo y verde de distintos diámetros según la agudeza visual del paciente.

Los métodos electrofisiológicos utilizados fueron el ERG, y los PO para el estudio de la retina y los PEV para el estudio del nervio óptico y vía óptica, específicamente a través de la onda P 100.

El ERG se obtuvo usando como electrodo positivo un electrodo corneal ERG-jet, como electrodo negativo un electrodo de plata colocado en la frente y como indiferente o tierra un electrodo de plata colocado en el lóbulo de la oreja. La estimulación se realizó con estimulación ganzfeld con flash de

luz blanca de 0.5J de energía a la frecuencia de 1 Hz. Con ganancia de 5K y filtros de corte alto y bajo de 1 y 30 Hz.

La frecuencia macular se obtuvo con intensidad de 0.2J a la frecuencia de 30 ciclos por segundo con ganancia de 25K y filtros de corte alto y bajo de 1 y 100 Hz. Los PO se registraron con intensidad de 2J, frecuencia de 0.1 Hz, ganancia de 10K, y filtros de corte alto y bajo de 100 y 500 Hz. El tiempo de análisis fue de 200 milisegundos y se promediaran 10 eventos cada vez.

Los PEV se obtuvieron con derivación Cz-Oz utilizando electrodos de plata, colocados el positivo en Cz y el negativo en Oz, esto ocasiona que la deflexión correspondiente a la onda P100 sea negativa al contrario de lo descrito por la mayoría de los autores y de la nomenclatura usualmente empleada, que nombra con la letra P a las ondas positivas y con la letra N a las ondas negativas. El electrodo indiferente o tierra se colocó en el lóbulo de la oreja. La estimulación con luz blanca difusa se realizó en hemiesfera ganzfeld con intensidad de flash de 0.5J a la frecuencia de 1Hz y con intensidad de flash de 0.2J a la frecuencia de 10 Hz.

La estimulación a patrón con tablero de damas a reversión se realizó con tamaño del cuadrado de 16mm, 100% de contraste, ganancia de 50K, frecuencia de reversión de 1.96Hz y 8Hz. y filtros de corte alto y bajo de 1 y 30 Hz.

Se promediaran 100 eventos cada vez y el tiempo de análisis fue de 400 milisegundos en ambas formas de estimulación.

Los PEV con estimulación a patrón se realizaron a pocos pacientes. Aunque no está en los objetivos el ERG-P, se realizó a algunos de estos enfermos con iguales condiciones de estimulación que el PEV-P pero a la frecuencia de 1.96Hz solamente, sentado el paciente frente al monitor a la distancia de 1 metro, sin adaptación previa a la oscuridad. Cada ojo se examinó por separado. Se utilizó como electrodo activo, el electrodo de banda de oro diseñado por Arden colocado en el párpado inferior. El electrodo negativo se colocó a 1 cm. del canto externo del ojo a examinar para evitar contaminación con la actividad cortical. Como electrodo de tierra, se utilizó un electrodo de disco de plata (al igual que el negativo), colocado en la región frontal.

Se estudiaron las variables tiempo y amplitud para las ondas a y b del ERG, amplitud para la frecuencia macular, suma total de amplitud para los PO y tiempo y amplitud para la onda P100 de los PEV y N95 del ERG-P. Se utilizó un equipo de la firma Lace-electrónica modelo EREV-85.

Para el diagnóstico de certeza y clasificación de la enfermedad por grado de severidad, se utilizaron los documentos oficiales elaborados y publicados por el MINSAP para su uso nacional en la epidemia (205).

Los resultados se presentaron según clasificación de los pacientes por grado de afectación de la enfermedad. Las respuestas de los tests electrofisiológicos se analizaron comparando los valores obtenidos entre cada grupo y con los valores normales establecidos por el laboratorio de electrofisiología de la visión del servicio de oftalmología del Hospital Hermanos Ameijeiras.

Para considerar la amplitud disminuida se tomó el valor normal menos una desviación estandar y para considerar prolongado el tiempo se tomó el valor normal más una desviación estandar.

RESULTADOS

No se encontró anemia, alteración de la serología, de las cifras de glicemia, ni de la eritrosedimentación.

Se tomó muestra para dosificación de vitamina A y B1 a 29 y 16 pacientes respectivamente. Los resultados fueron para la vitamina A, 13.7% con alto riesgo, 55.12% con riesgo moderado y 31% con bajo riesgo. Para la vitamina B1 se encontró 10 pacientes con alto riesgo y seis con riesgo moderado. La calificación de riesgo que se utilizó es la establecida por el Instituto Nacional de Nutrición (209).

La disminución de la agudeza visual fue rápida en la mayoría de los casos, el valor más bajo fue de cuenta dedos y el mayor de 0,6. Todos los pacientes presentaban escotoma central al rojo entre tres y cinco grados.

En ningún caso se observó alteración de la transparencia de los medios.

En el examen oftalmoscópico del fondo de ojo encontramos que en 11 ojos había hiperemia de papila, en 37 ojos palidez del sector temporal de la papila, con pérdida de la capa de fibras

nerviosas del haz papilo-macular (Figs.34 y 34 a) y en 52 ojos el fondo de ojo sólo presentaba una mayor pronunciación de la capa de fibras nerviosas de la retina en los polos de la papila, presentando un aspecto general de fondo de ojo normal.

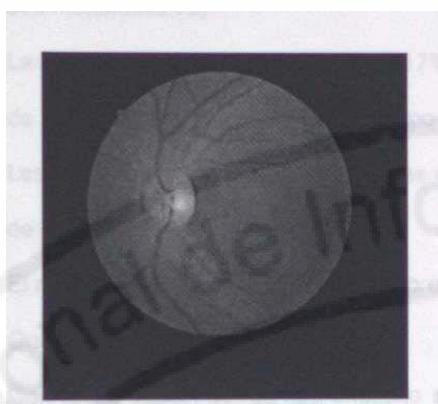


Fig. 34 Ausencia de la capa de fibras nerviosas del Haz papilo-macular y palidez en cuña del sector temporal de la papila, en paciente con Neuropatía

Óptica Epidémica.

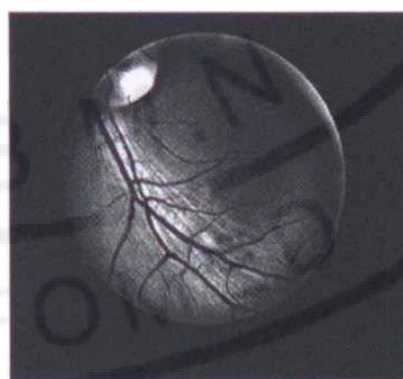


Fig.34 a: Pérdida de la capa de fibras nerviosas del haz papilo- macular y efecto de rastrillado en las fibras del polo inferior de la papila, en paciente con Neuropatía Óptica Epidémica. Cortesía del Dr.T. Hedges III

Análisis del ERG.

Se midieron las variables amplitud y tiempo de las ondas a y b del electrorretinograma.

Onda a

El tiempo estuvo normal en el 97.5% de los ojos estudiados con un valor promedio de 30ms. El valor más prolongado se observó en un ojo de los pacientes clasificados como severos, con 37.9ms(Gráfico 7a).

La amplitud estuvo disminuida en el 17% del total de ojos estudiados con una amplitud promedio de 13.5 mv, correspondiendo al grupo clasificado como severo, el valor más bajo.

Los restantes ojos mantuvieron valores dentro del rango de la normalidad, con un valor promedio de 42.1 mv.

El mayor porcentaje de ojos afectados predominó en los casos severos, 7.31% (Gráfico 8).

Onda b

Con prolongación del tiempo implícito sólo el 8.5% de todos los ojos estudiados, con un valor promedio de 65.28 ms. El resto presentó un valor dentro del rango normal de 56.34 ms. (Gráfico 9).

La amplitud estuvo disminuida en el 12% del total de ojos, con un valor promedio de 206.3mv. Los que mantuvieron valores normales tenían una amplitud promedio de 302.5mv. (Gráfico 10).

Frecuencia macular

El 28.2% del total de ojos, presentó disminución de la amplitud de la frecuencia macular o "flicker macular"(Gráfico 11), con un valor promedio de 19.2mv. El resto de los ojos mantuvieron valores normales con una amplitud promedio de 44.7mv.

Potenciales Oscilatorios

Los potenciales oscilatorios no se alteraron en los casos ligeros, en los moderados sólo un ojo de un paciente tenía disminuida la amplitud. En los severos 11 ojos tenían la respuesta alterada, por disminución en el número de ondas y amplitud. El valor promedio de la amplitud para estos ojos

fue IA 170.8mv. Los que presentaron valores normales tenían una amplitud promedio de 186.9mv (Normal 242.8 ± 63).

Predominó la respuesta con cinco oscilaciones (64.3%), siendo la segunda oscilación la de mayor amplitud.

En la Fig. 35 a. b y c; 36 a y b; 37 a y b, se muestran ejemplos de registros de ERG, FM y PO de los pacientes estudiados.

Potenciales evocados visuales

Se realizaron potenciales evocados visuales (PEV), a un total de 84 ojos. Se analizó la onda P100 por ser la más constante. Se analizaron las variables latencia y amplitud.

Latencia

En el grupo de los pacientes clasificado como ligero, tenían la latencia de P100 prolongado el 68.8% de los ojos a estudiar, con un valor promedio de 125.4 ms., los casos restantes tenían respuestas normales, con una latencia promedio de 100.8 ms.

En los pacientes clasificados como moderados, el 78% del total de ojos, tenían prolongación de la latencia con un valor promedio de 125.9 ms. El resto de los ojos con valores normales tenían un valor promedio de 105.5 ms.

El 58.3% de los ojos pertenecientes a los casos del grupo identificado como severo, presentaron prolongación de la latencia de P100 con un valor promedio de 135ms. En cinco ojos la respuesta estuvo ausente (13.9%). Los ojos con latencia normal tenían un valor promedio de 100.7ms.

En el grupo clasificado como moderado la latencia estuvo prolongada entre 15 y 20 ms., en los casos severos la prolongación fue mayor de 20ms, en comparación con el valor normal.

Amplitud

Presentaron disminución de la amplitud el 12.5% de los ojos de los casos ligeros, con un valor promedio de 2.75mv.

Nueve ojos (28.1 %), pertenecientes a los casos moderados, y 10 ojos (27.8%) de los casos severos, tenían la amplitud disminuida. La ausencia de respuesta se observó en un paciente

clasificado como moderado, 3.1% y en cinco ojos (13.9%) de los pacientes clasificados como severos.

El 86.1% del total de ojos clasificados como severos presentaron respuesta anormal de los PEV.

En el gráfico 12 se puede observar que hay un predominio de casos moderados y severos con prolongación de la latencia de la onda P100 por encima de 113.6 ms. y disminución de la amplitud menor de 4.9 mv (Gráfico 13).

Valor normal de la latencia de P100 107.5 ± 6.1 ms. y de la amplitud 8.7 ± 3.8 mv.

El PEV-P se realizó en 34 ojos de 17 pacientes, la latencia estuvo prolongada en el 8.8% con un valor promedio de 121.3ms correspondiendo al grupo de los severos el mayor retardo con 126.9ms. La respuesta no se obtuvo en el 5.8% de los moderados y en 11.7% de los severos. La amplitud estuvo disminuida en el 17.6% de los ojos estudiados a ambas frecuencias (1.96 y 8Hz.).

El ERG-P se obtuvo en 12 ojos de seis pacientes estudiados con PEV-P, la latencia y amplitud promedio de la onda N95 fue de 92.8ms y de 1.9mv. respectivamente. En todos la respuesta fue normal (Fig.38), independientemente de los valores del ERG a flash.

Morfología de los PEV.

La morfología más constante estuvo compuesta por cuatro ondas, dos de polaridad negativa y dos positivas.

Las primeras ondas P1 y N1 no presentaron alteraciones. La segunda onda negativa P2 (P100), presentó algunas variaciones a la estimulación con luz difusa observándose en la mayoría de los casos una curva caracterizada por un desdoblamiento de su pico negativo más prominente. En un caso del grupo clasificado como ligero la onda P100 presentó un aumento en el tiempo de duración tomando aspecto abalonado.

En general la imagen de los trazados que predominó, impresiona como un complejo bifásico seguido de una onda negativa no constante.

En los casos moderados la morfología antes descrita se altera con una morfología similar a la obtenida con estimulación a patrón, una onda negativa seguida de una onda positiva. (Fig.39 a, b). La morfología de los PEV-P no presentó variaciones (Fig. 39 c).

El "steady-state" a la frecuencia de 10 Hz mostró una respuesta formada por cuatro ondas negativas cuando la estimulación a un flash por segundo tenía la morfología similar a la estimulación a patrón, poco diferenciadas si la amplitud estaba disminuida. Cuando la respuesta a un flash por segundo era una curva bifásica se observó cuatro ondas similares en el "steady- state" que en algunos casos presentaban una melladura en su pico de culminación similar a la observada en la respuesta de los PEV de pacientes con neuritis óptica por Esclerosis Múltiple (Fig.40 a, b y c).

Examen Neurológico

Las alteraciones neurológicas encontradas fueron la hiperreflexia, hipoestesia distal y la hipoacusia.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio nos muestran en algunos casos disfunción de las capas externas y medias de la retina. Las alteraciones de la onda a traducen afectación de la capa de fotorreceptores, existe una relación entre la amplitud de la onda a con la amplitud del flicker macular a la frecuencia de 30Hz (Gráfico. 14 y 14a), frecuencia a la que pueden responder los conos.

Los hallazgos de laboratorio, con relación a la dosificación de vitamina A en los pacientes estudiados, pudieran estar relacionados con la afectación de los fotorreceptores. Scholl plantea que las mediciones del ERG pueden revelar una deficiencia de vitamina A y está alterado en casos con mutación del gene de la proteína fijadora el retinol (101).

Otra hipótesis para explicar la afectación de los fotorreceptores sería por efecto de un tóxico que pudiera ser el cianuro en los fumadores activos y pasivos y el metanol en los pacientes con hábitos de ingestión de alcohol.

En la neuropatía óptica se ha identificado el cianuro como un posible elemento tóxico que unido a la disminución de nutrientes y de algunos oligoelementos, puede llevar al estrés oxidativo y la muerte celular (204). Estos agentes tóxicos como el cianuro y el ácido fórmico disminuyen la producción de energía por la mitocondria, al consumir determinados nutrientes en su destoxificación contribuyendo al empeoramiento de la neuropatía y posiblemente a las alteraciones de las primeras neuronas (fotorreceptores), referidas en estudios experimentales (210) y detectadas en este estudio por electrorretinografía. Sin embargo en la intoxicación por metanol el ERG presenta alteraciones más evidentes en la onda b y mínimas en la onda a, debido a una mayor sensibilidad de las células de Müller al tóxico que el resto de las estructuras. En nuestros pacientes la onda a se alteró más que la onda b.

La afectación de la capa de fotorreceptores y capas medias de la retina no la consideramos producto de una degeneración transináptica pues como plantea Weinstein (211) el ERG a flash generalmente es normal en las neuropatías, debido a que la degeneración transináptica es poco común, refiriéndose a casos con sección del nervio óptico accidental que mantienen respuesta normal del ERG varios años después del accidente. Con relación al ERG por estimulación a patrón, el mismo autor señala que tiende a ser anormal en la neuropatía óptica pero que en casos recientes la respuesta puede ser normal, como hemos encontrado en este estudio.

Las alteraciones de la onda b pudiera explicarse por trastornos de los neurotransmisores, en la unión fotorreceptores-bipolares o secundarios a los cambios en la onda a.

Los cambios observados en los PO aunque en un número escaso de pacientes al estar presentes sólo en el grupo de los clasificados como severos nos obliga a relacionarlos con la entidad ya sean secundarios a cambios isquémicos u otras causas, ocasionando disfunción de las células amacrinas, problemas de neurotransmisión en la capa plexiforme interna o disminución poblacional de las células amacrinas. Estos hallazgos indican que la afectación de la retina no se limitó a la capa de fotorreceptores. No encontramos en la literatura revisada referencias al comportamiento de los PO en las neuropatías.

El electrorretinograma a flash (ERG-Global), es un test poco utilizado en el estudio de las neuropatías ópticas, los informes que más abundan se refieren a las neuritis ópticas por procesos desmielinizantes, la mayoría de los autores reportan respuesta normal (212), algunos refieren disminución de la amplitud de la onda b del ERG-fotópico (213) asociando los cambios a procesos de origen vascular inherentes a la neuritis, a la atrofia que se instala como secuela de ésta o lo relacionan con daño de las células de Müller.

Autores como Moschos reportan disminución marcada de la onda c del ERG, justificando estos cambios por anormalidades de la homeostasis iónica en el espacio sub-retiniano (214).

Falsini B y colab. (215), atribuyen los cambios observados en el SS ERG-P de pacientes con Esclerosis Múltiple, como un reflejo de alteraciones que se producen en la retina por pérdida de sub-poblaciones de neuronas en la retina interna, cambios en las interacciones laterales de sus campos receptivos o ambas cosas.

Parisi y col. (216) estudiaron 14 pacientes con Esclerosis Múltiple mediante el ERG-P y el PEV-P y correlacionaron las respuestas con el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, encontrando afinamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina antes de producirse la afectación ocular por neuritis óptica en correlación con cambios detectados en el ERG-P pero no con el PEV-P.

La alteración que predominó en los PEV de los pacientes estudiados fue la prolongación de la latencia. Se plantea que la latencia de los PEV depende en parte de la velocidad de conducción de las fibras del nervio óptico. Estudios experimentales sugieren que un enlentecimiento de la conducción a través de zonas desmielinizadas del nervio contribuyen a aumentar la latencia (210).

Celesia (208) plantea que la prolongación o ausencia de los PEV en ausencia de patología retiniana sugiere la presencia de una lesión del nervio óptico. Estudios realizados en otra institución a pacientes con neuropatía óptica epidémica (Tabla 20), reportan prolongación de latencia con relación al grado de severidad y su recuperación parcial al año.

El retardo en la latencia del PEV no es específico de neuropatía óptica, aunque generalmente todas las formas de neuropatía excepto el papiledema en etapa aguda, se asocian a retardo en la conducción nerviosa (210).

Existen otras causas de retardo o prolongación de la latencia de los PEV sin lesión en el nervio y vía óptica, ejemplo: una mala visión por opacidades de los medios transparentes del ojo o por defectos refractivos y trastornos de la retina. En realidad no se conoce con certeza que tipo de lesión de la fibra nerviosa altera la latencia de los PEV. La oftalmoscopia, el ERG a flash y el ERG-P pueden ayudar a definir.

Sobolewski (217) recomienda la utilización en conjunto de PEV-P y PEV a flash para el estudio de la neuropatía óptica de cualquier etiología.

El estudio histológico (218) realizado al nervio sural de 34 pacientes con neuropatía epidémica a predominio periférica mostró alteraciones compatibles con una neuropatía axonal, variando desde una lesión leve o distrofia axonal (nueve pacientes), a lesiones moderadas y graves. En algunos casos el proceso de degeneración axonal estuvo acompañado por vainas de mielina de apariencia normal. Estos hallazgos son compatibles con un daño axonal primario de los nervios periféricos.

En el caso del nervio óptico era imposible realizar a estos pacientes la biopsia del nervio para conocer el tipo de lesión que presentaba, contando para su estudio con la clínica, los tests psicofísicos y electrofisiológicos. De acuerdo con los resultados del examen físico y del campo visual la lesión se encontraba localizada retrobulbar afectando principalmente las fibras nerviosas del haz papilo-macular como se describe en las neuropatías nutricionales, tóxico-metabólicas y hereditarias. La causa hereditaria se descartó por la masividad de la epidemia además de los resultados del estudio realizado a casos de P. Del Río por el Dpto. de genética del Inst. Emory de Atlanta en el que se detectaron mutaciones de la Neuropatía Óptica de Leber tanto en el grupo control como en los enfermos de la epidemia (Tabla 19).

La presencia de escotoma central la relacionamos con la degeneración del haz papilo-macular. La prolongación de la latencia de los PEV, alteración que predominó en este estudio y que según Porciatti (219) se asocia más con daño de la vaina de mielina mientras que el daño axonal se relaciona con la ausencia o disminución de la amplitud de los PEV.

En nuestra casuística encontramos ausencia de respuesta en los casos más severos, lo que según señalamos antes debía relacionarse con daño axonal.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados de los tests electrofisiológicos, podemos decir que:

1. La retina se alteró en un grupo de pacientes.
2. La estructura más afectada fue la capa de fotorreceptores, pero dicha alteración no es producto de una degeneración descendente a partir del nervio óptico.
3. Los cambios observados en los PO parecen estar relacionados con la enfermedad.
4. La capa de células ganglionares al menos en los casos recientes estudiados por ERG-P no evidenciaba alteraciones.
5. Las alteraciones de los PEV traducen daño del nervio óptico dado por retardo en la conducción y ausencia de respuesta.
6. Ambas alteraciones (axonal y mielínica) parecen estar presentes en dependencia de la severidad de la enfermedad.

TABLAS, GRÁFICOS Y REGISTROS

Tabla 19
Distribución de las mutaciones del ADNmt asociadas con NOL en pacientes de Neuropatía Óptica Epidémica y controles procedentes de Pinar del Río.

Mutación	Pacientes	Controles	Otros *	Total
11778 (G -> A)	0/ 54	0/ 69	0/9	0/132
3460 (G -> A)	0/ 57	0/ 68	0/9	0/134
14484 (T -> C)	0/ 57	0/ 69	0/9	0/135
13708 (G -> A)	3/ 57	3/ 69		6/134
15257 (G -> A) **	1/57	1/69	0/9	2/135
7444 (G -> A)	0/ 57	0/ 69	0/9	0/135
9438 (G -> A)	3/ 57	3/ 69	0/9	6/135
9804 (G -> A)	0/ 57	0/ 69	0/9	0/135

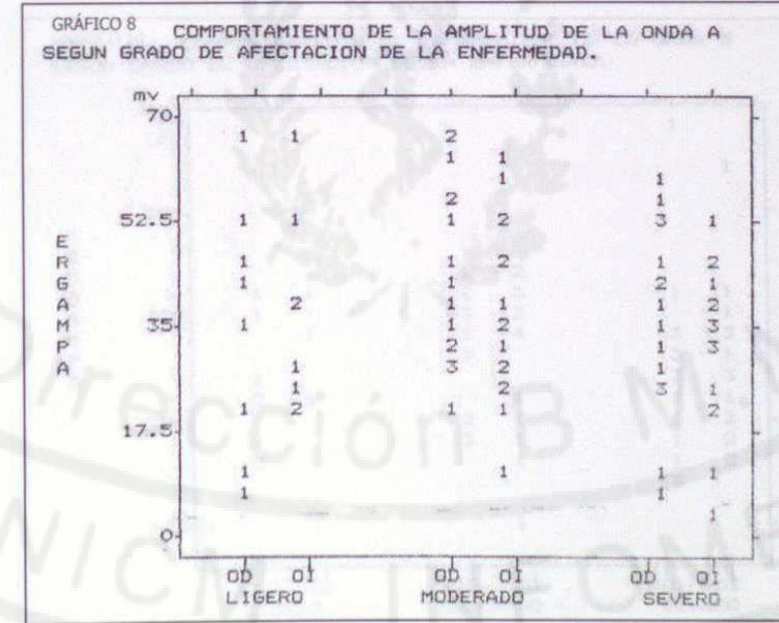
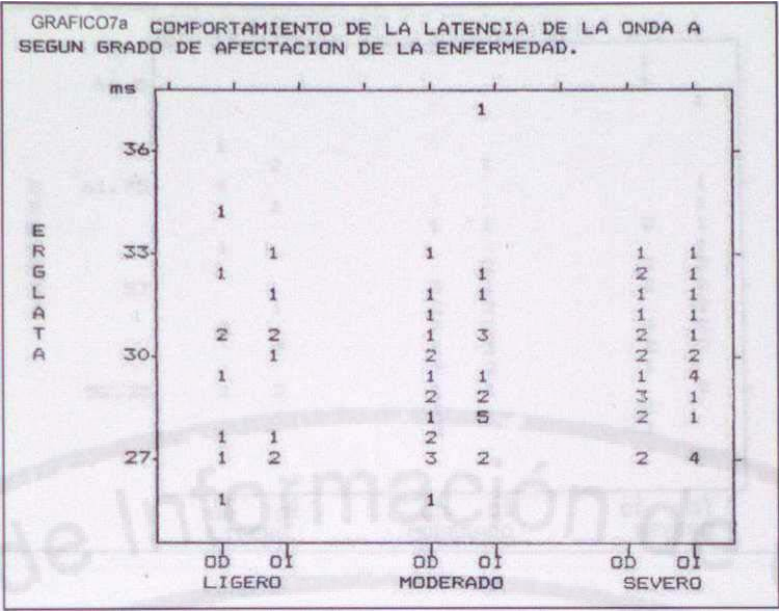
* Otros, se refieren a participantes en el estudio que no están clasificados como casos ni como control.

** La mutación 15257 esta siempre asociada a la mutación 13708.

Tabla 20
Valores de latencia PEV. Estudio 50 casos Inst. Medicina Militar Hosp. Luis Díaz Soto.

GRADO SEV.	INICIAL	AÑO
Ligero	117	102
Moderado	121	111
Severo	125	119

GRÁFICOS



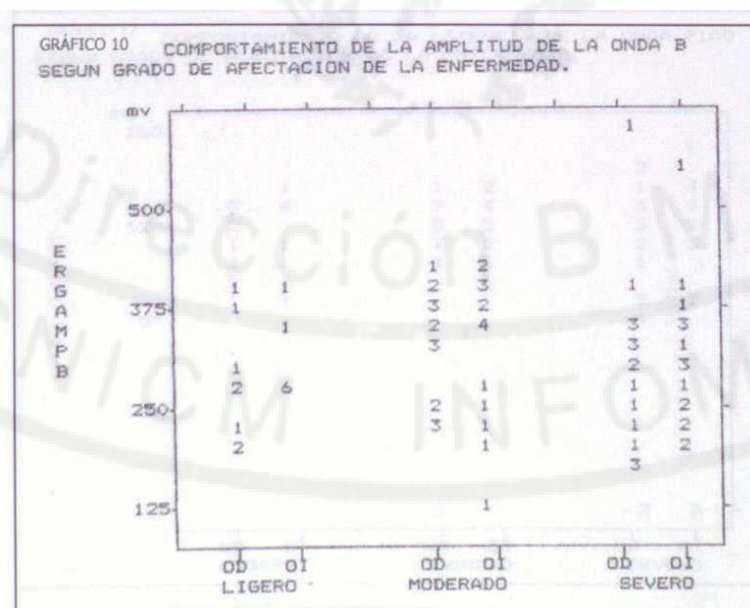
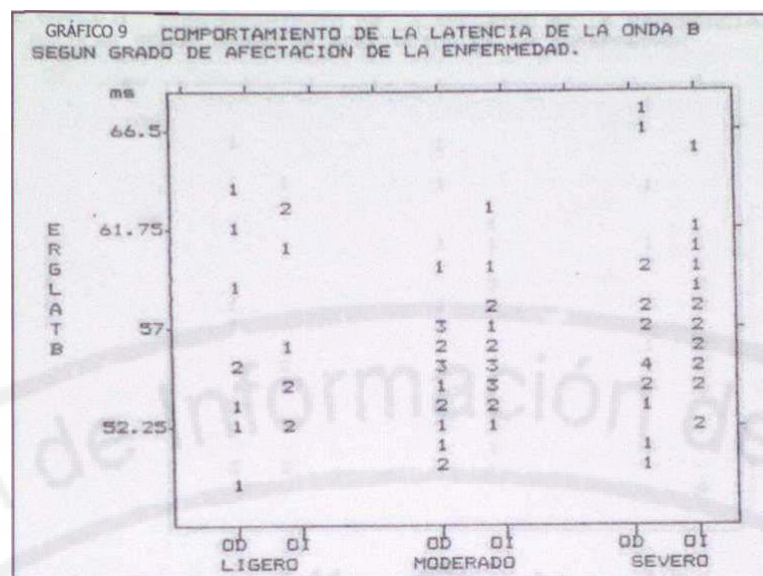


GRÁFICO 11 COMPORTAMIENTO DE LA AMPLITUD DE LA FRECUENCIA MACULAR SEGUN GRADO DE AFECTACION DE LA ENFERMEDAD.

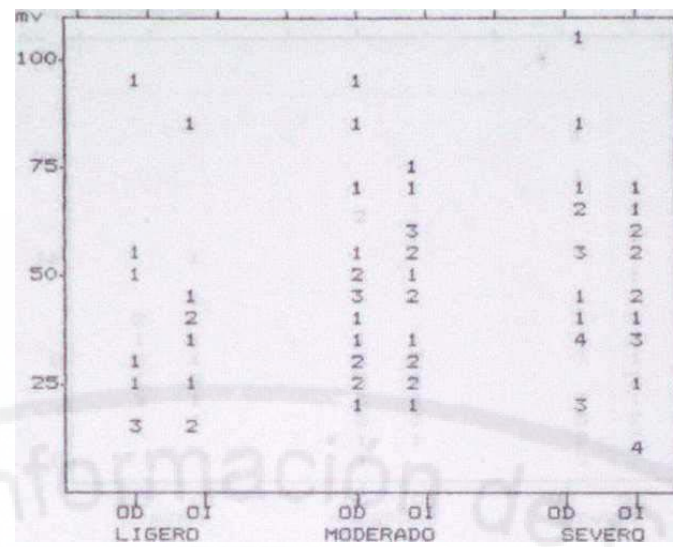
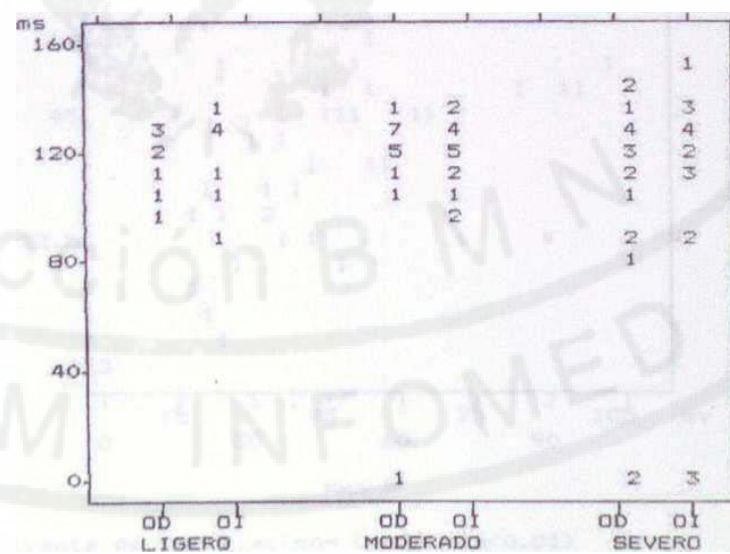
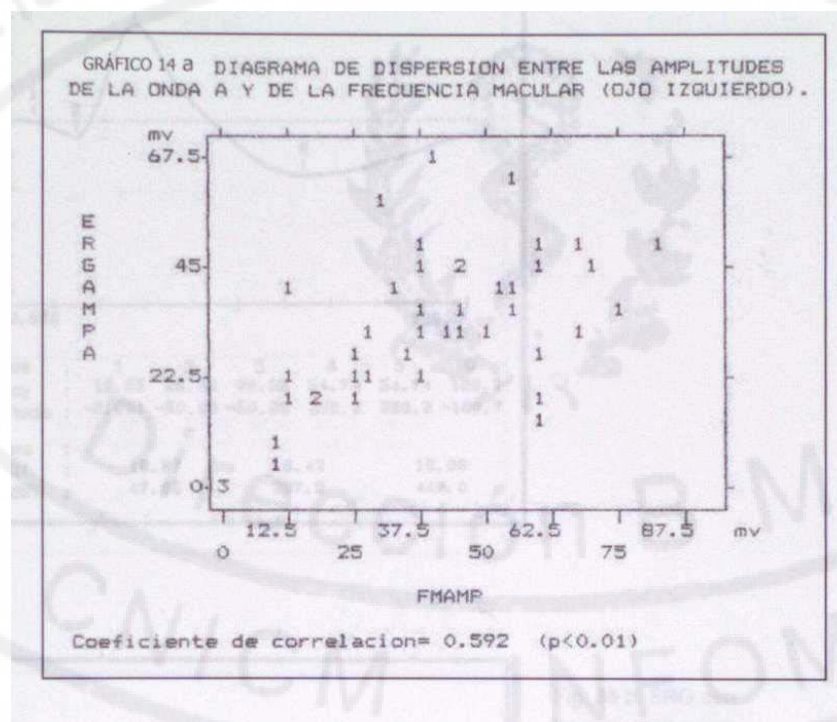


GRAFICO 12 COMPORTAMIENTO DE LA LATENCIA DE LA ONDA FIOO SEGUN GRADO DE AFECTACION DE LA ENFERMEDAD.





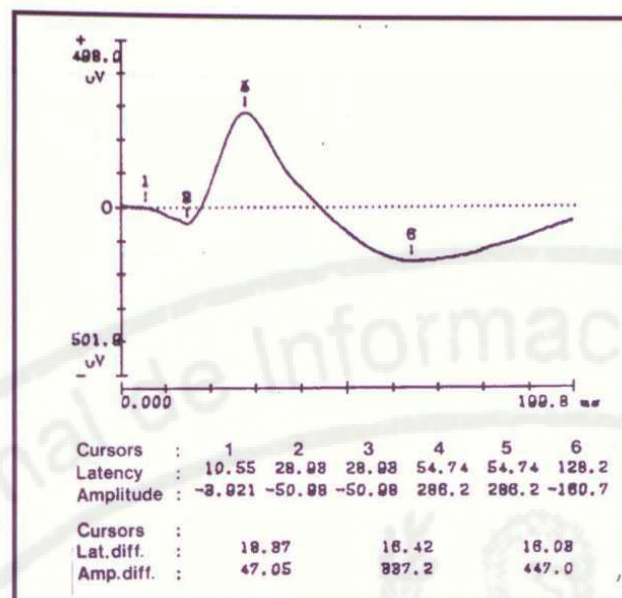


Fig. 35 a: ERG Normal.

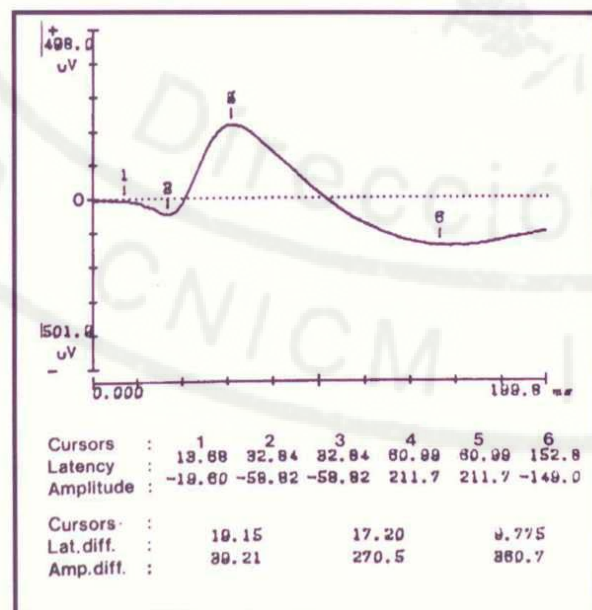


Fig. 35 b: ERG con latencia prolongada.

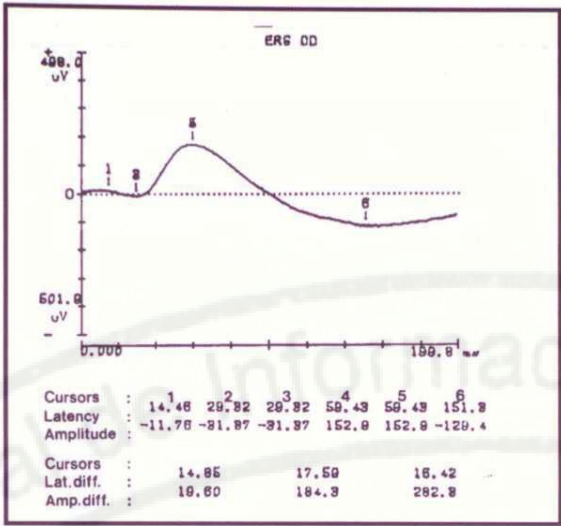


Fig. 35 c: ERG con amplitud disminuida.

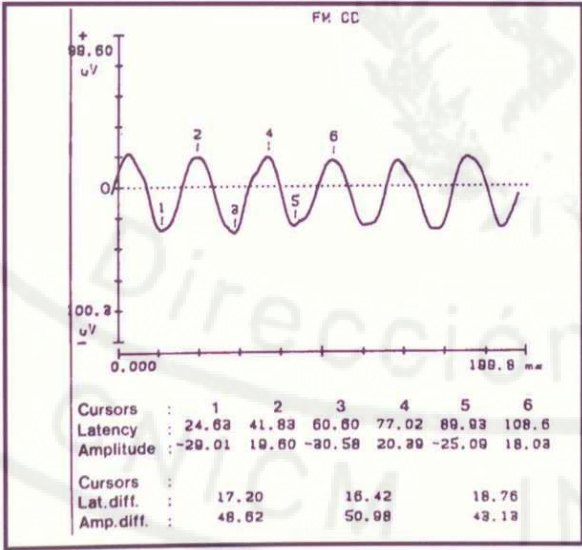


Fig. 36: FM normal.

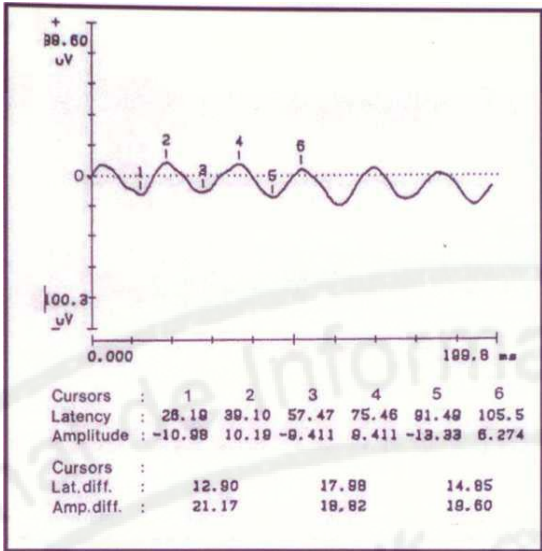


Fig. 36 a: FM con amplitud disminuida.

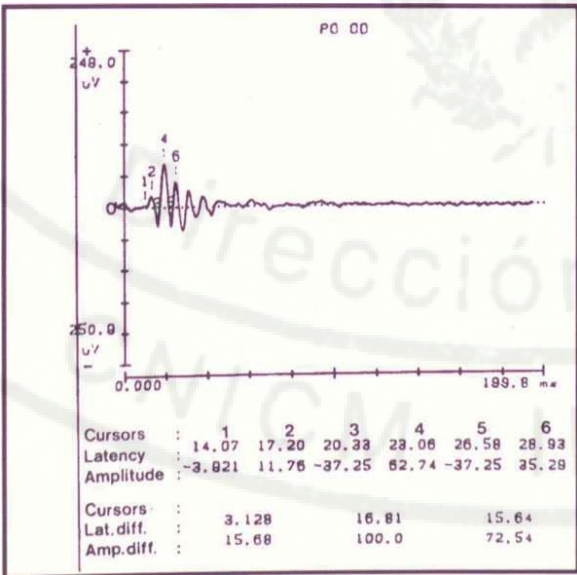


Fig. 37: PO normal.

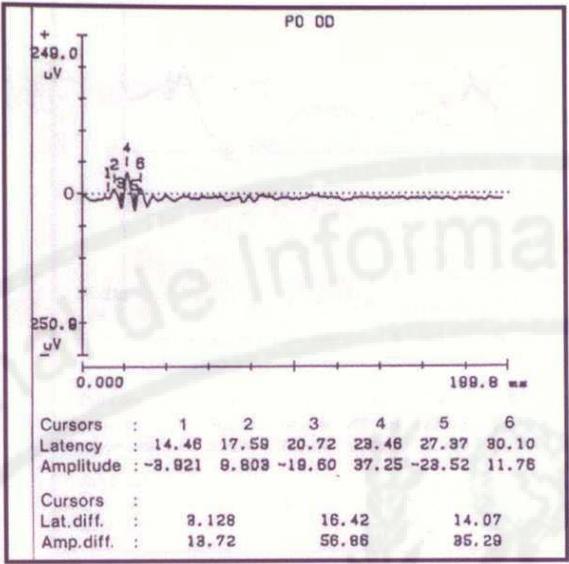
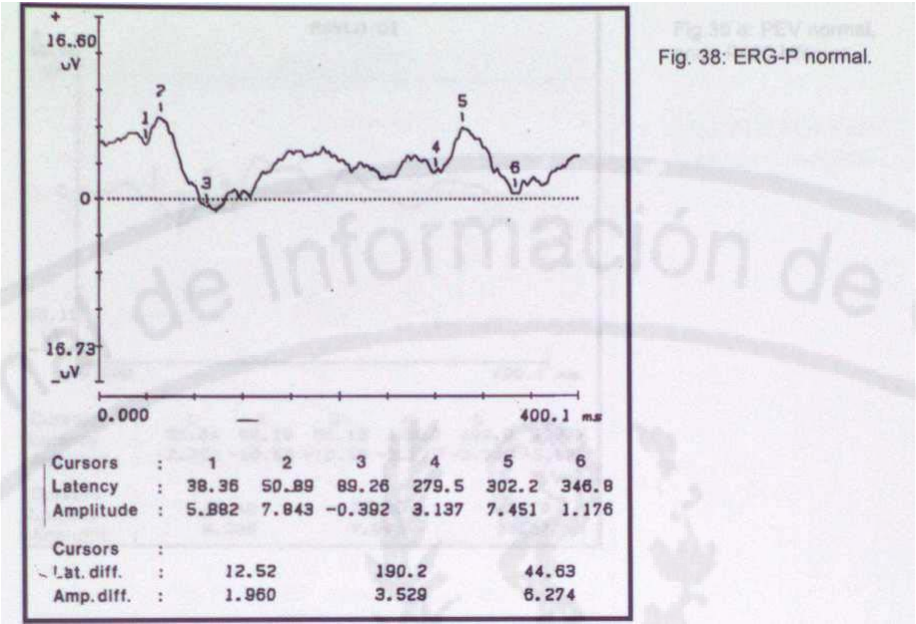


Fig. 37 a: PO con disminución de amplitud y número de onda.



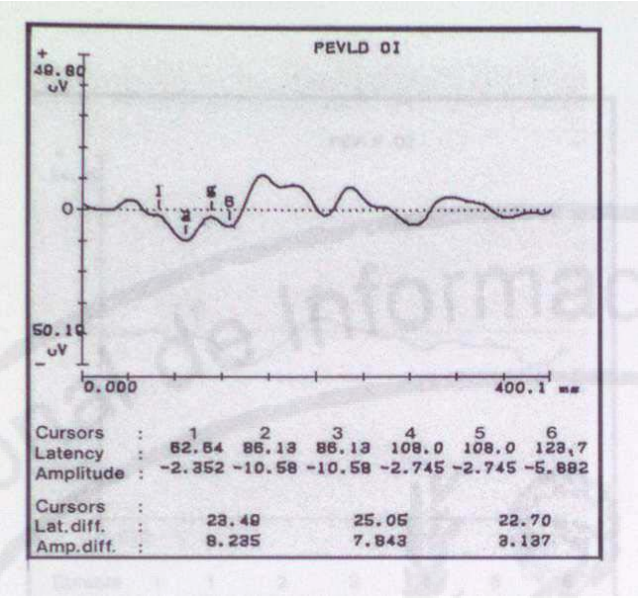


Fig.39 a: PEV normal, onda P100 bifásica.

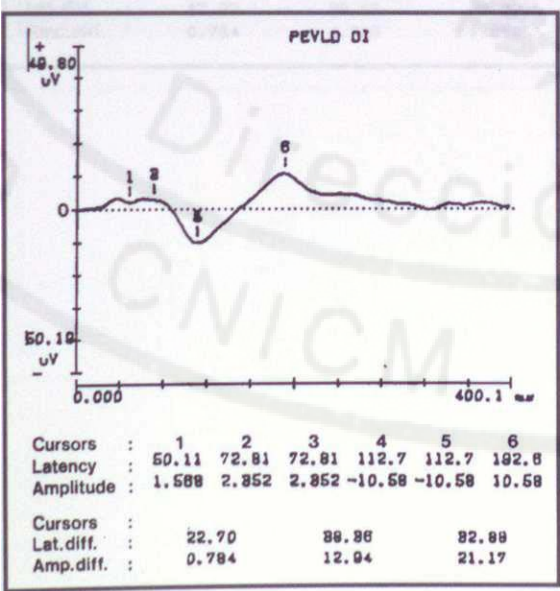


Fig. 39 b: PEV normal, Respuesta similar a estimulación con patrón.

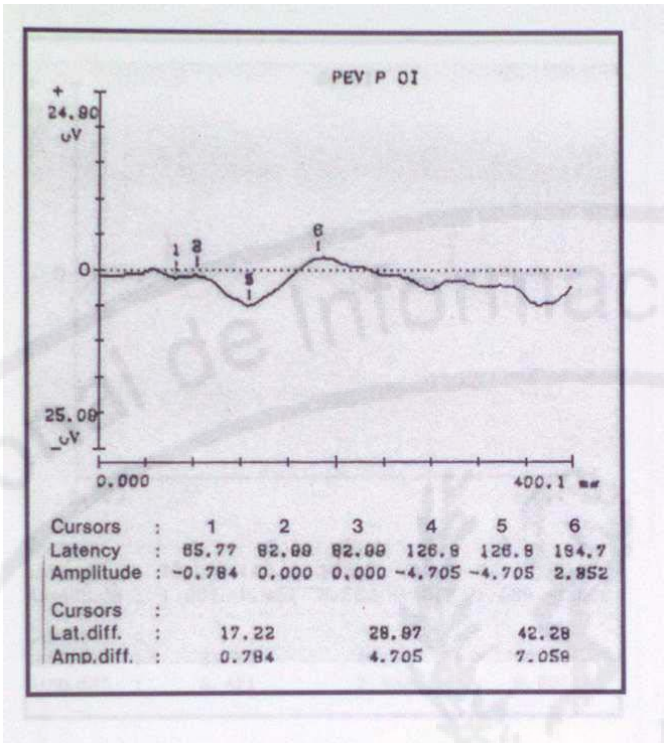


Fig. 39 c: PEV-P con latencia prolongada.

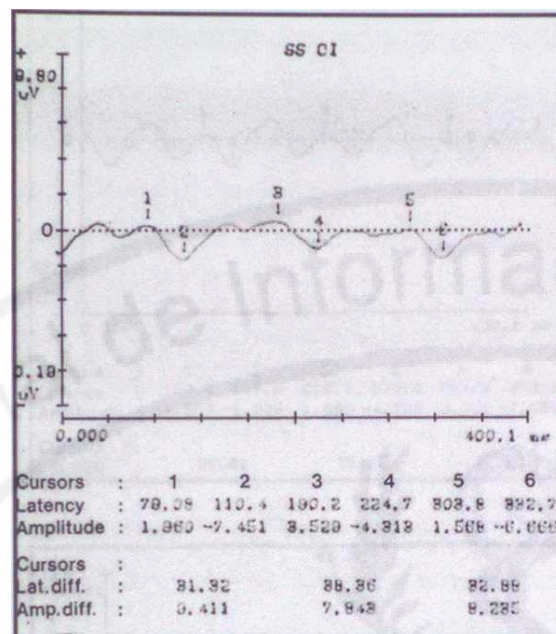


Fig. 40: SS normal con luz difusa.

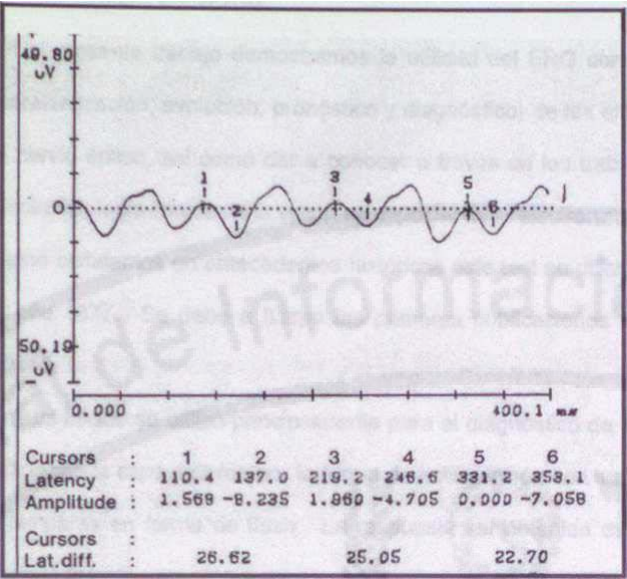


Fig. 40 b: SS con onda de aspecto bifásico.

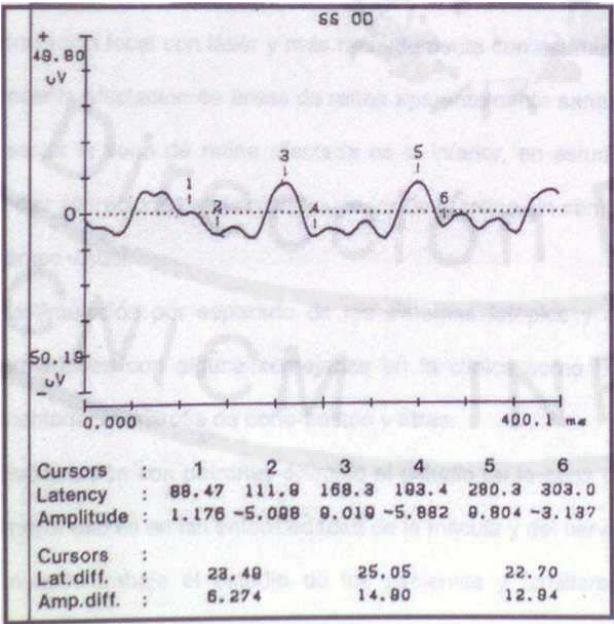


Fig. 40 c: SS con pico de onda mellado.

8. DISCUSIÓN GENERAL

En el presente trabajo demostramos la utilidad del ERG como método objetivo para el estudio (caracterización, evolución, pronóstico y diagnóstico) de las enfermedades que afectan la retina y el nervio óptico, así como dar a conocer a través de los trabajos recopilados el desarrollo de la electrofisiología clínica de la visión en especial de la electrorretinografía.

Como señalamos en antecedentes históricos este test se utilizó en el humano por primera vez en el año 1877. Se debe a Karpe las primeras publicaciones con relación a su aplicación en la clínica.

En sus inicios se utilizó principalmente para el diagnóstico de las enfermedades de la retina que afectaban la capa externa por la forma de estimulación con luz blanca emitida por estroboscopios o lámparas en forma de flash. La respuesta así obtenida es sumatoria, por tanto se alteraba cuando la lesión era muy extensa.

La lesión localizada se pudo diagnosticar a partir de la estimulación con patrones estructurados, la estimulación focal con láser y más recientemente con estímulos multifocales. Esta última permitió conocer la afectación de áreas de retina aparentemente sanas por ej. : en la retinosis pigmentaria en sector la zona de retina afectada es la inferior, en estudios realizados con ERG-m se pudo detectar alteraciones en la mitad superior de la retina sin cambios visibles a la oftalmoscopia y en el campo visual.

La estimulación por separado de los sistemas fotópico y escotópico, ayudaron al estudio de enfermedades con alguna semejanza en la clínica como la hemeralopia esencial, la retinosis pigmentaria, la distrofia de cono-bastón y otras.

La estimulación con patrones permitió el estudio de la capa de células ganglionares de la retina. Su mayor uso es en las enfermedades de la mácula y del nervio óptico.

En nuestro trabajo el estudio de los pacientes y familiares con retinosis pigmentaria y su valoración evolutiva 10 años después, evidenció el valor del ERG para distinguir el enfermo, el

portador asintomático y el individuo sano sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad sin la presencia de cambios visibles por oftalmoscopia.

Este test también es útil para la tipificación genética al definir una herencia dominante o recesiva por la presencia de individuos con afectación en las diferentes generaciones de una familia.

En el caso del estudio con pacientes diabéticos e hijos sanos de estos se demuestra la mayor sensibilidad de los PO para la detección precoz de daño en la retina, que como plantea Yonemura (13) se inicia con una neuropatía intrarretinal posiblemente de las células amacrinas, traducida como prolongación del tiempo de culminación de las oscilaciones, mientras que una disminución de la amplitud reflejaba cambios isquémicos como encontramos en nuestro trabajo. Los planteamientos hechos por Yonemura se mantienen vigentes y han sido retomados y comprobados en la actualidad por otros autores (118,120).

El hallazgo de cambios en los PO de los hijos (sanos, asintomáticos) de pacientes diabéticos nos lleva a valorar el método como un test para el pronóstico de la enfermedad en ausencia de otro padecimiento, ingestión de medicamento, edad mayor o igual a 50 años, lesión irritativa o degenerativa ocular que los justifique.

Sin embargo en el estudio de pacientes con hipertensión arterial esencial ligera y moderada fue el ERG el más afectado seguido de los PO. El tipo de ERG que predominó fue el negativo positivo (+), que caracteriza los cambios isquémicos que afectan las estructuras dependientes de la arteria central de la retina, relacionando algunos autores (8) los cambios detectados con la evolución crónica e inestable de la enfermedad. En este estudio también se demuestra el valor de la electrorretinografía en el diagnóstico precoz de la retinopatía hipertensiva al observar alteración del test en casos con fondo de ojo normal.

En el glaucoma el ERG se usó inicialmente a luz difusa (ERG global), por sus pobres resultados excepto los ocasionados sobre la microcirculación de la retina como secuela de una neuropatía

óptica o los derivados de un glaucoma secundario como mostramos en nuestro trabajo "ERG a flash en el glaucoma," se dejó de utilizar. Fue sustituido por el ERG-P debido a la contribución de la retina interna en la respuesta obtenida manifestada en la onda N95 principalmente. Se considera útil para predecir el paso de hipertensión ocular a glaucoma (178) y para el diagnóstico precoz de la neuropatía óptica glaucomatosa (192) en la etapa pre-perimétrica. En la técnica propuesta en este trabajo se evidenció el valor del cociente EM/CC de la amplitud de la onda N95 para diferenciar el sujeto normal del paciente con glaucoma.

En la neuropatía óptica epidémica se usó el ERG para localizar el sitio de la lesión, retina, nervio óptico o ambas estructuras. El ERG global por estimulación ganzfeld, mostró cambios que traducen alteraciones en la retina, más evidentes en la capa externa formando parte del cuadro clínico de estos pacientes pero no como consecuencia de una degeneración retrógrada, sino como reflejo de elementos tóxicos como el cianuro y de los déficit vitamínicos que presentaba la población afectada. Los estudios de vitamina A en estos pacientes mostraron casos con alto, moderado y bajo riesgo (209).

Las mediciones del ERG como antes señalamos, pueden revelar una deficiencia de la vitamina A y está alterado en casos con mutación en el gene de la proteína fijadora del retinol (105).

No podemos afirmar que en las etapas iniciales, la capa de células ganglionares no se afectara al obtener respuestas normales en los casos estudiados con ERG-P por lo escaso de la muestra, pero si unimos a estos resultados la clínica que sitúa la lesión inicial retrobulbar en las fibras nerviosas, es posible plantear que la capa de células ganglionares no se afectó en etapas iniciales.

Con la exposición de estos trabajos que constituyen un resumen de nuestra experiencia acumulada por mas de 20 años queda demostrado la utilidad del electrorretinograma en apoyo a la oftalmología y otras especialidades para el estudio de las enfermedades que afectan la retina y el nervio óptico.

El trabajo tiene las limitaciones inherentes a la presentación de estudios realizados alguno de ellos hace varios años, pero era nuestro interés mostrar a través de la electrorretinografía, la evolución de enfermedades como la retinosis pigmentaria además del desarrollo tecnológico del método.

La vigencia y actualidad de los tests empleados esta avalada por la Sociedad Internacional de Electrofisiología de la Visión (ISCEV) que mantiene la indicación así como la metodología para sus usos en las comunicaciones anuales a sus miembros a través de su página web de Internet www.iscev.org.

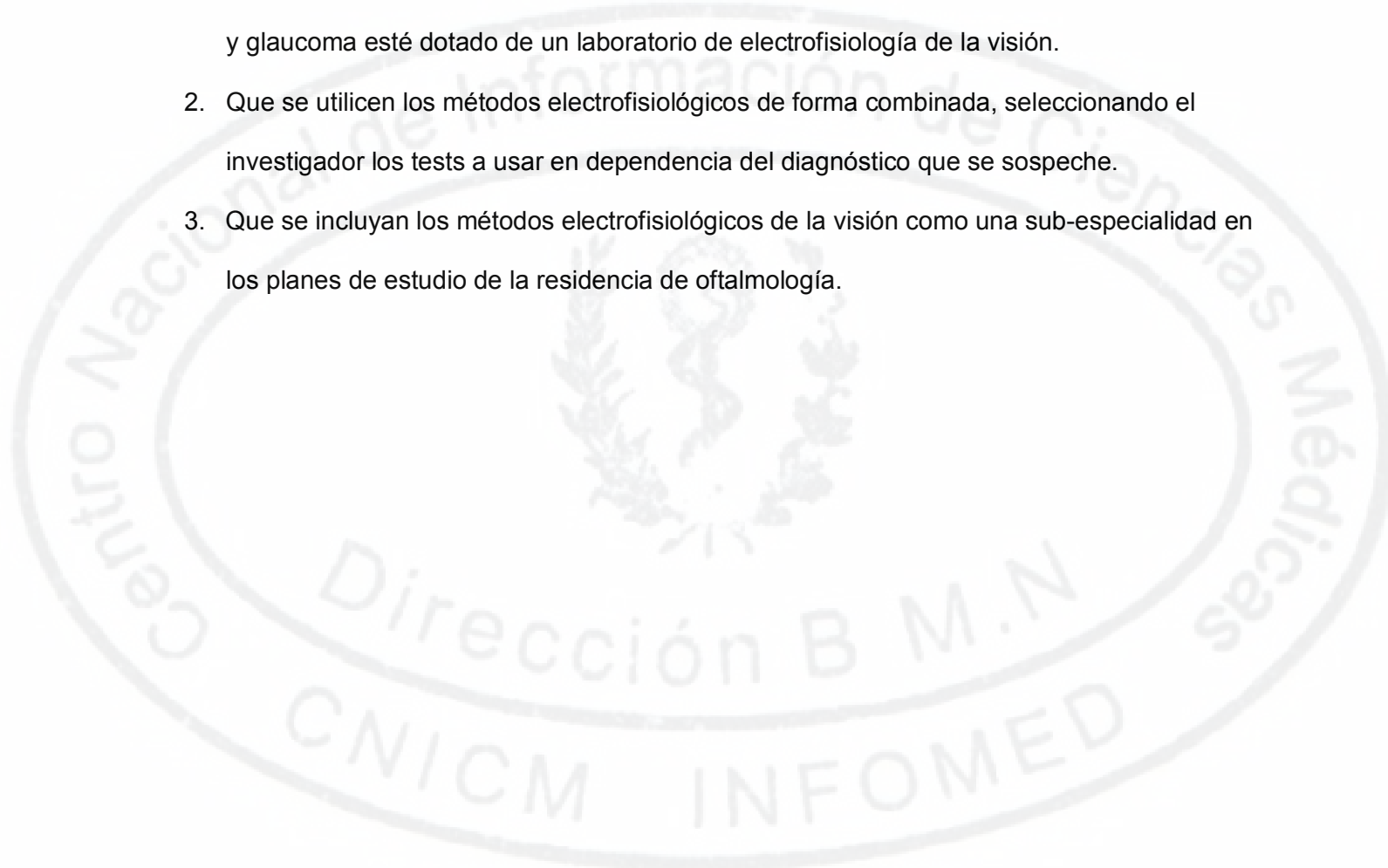
9. CONCLUSIONES GENERALES.

- 1.- El ERG es un test indispensable en el estudio de las enfermedades que afectan la retina y el nervio óptico.
2. - El ERG-Global o convencional permite el diagnóstico en la retinosis pigmentaria del caso enfermo, el portador asintomático, el sujeto sano y predecir quien va a enfermar.
3. - En la diabetes mellitus el ERG se afecta en etapas tardías de la enfermedad, mientras que los PO presentan cambios precozmente alertando de una retinopatía aunque esta no sea visible.
4. - En las afecciones del nervio óptico el ERG global sirve para definir alteraciones de las capas externas y medias de la retina, mientras que el ERG-P identifica las relacionadas con la capa de células ganglionares, principalmente a través de la onda N95.
5. - La electrorretinografía constituye un método de gran valor y apoyo para diferentes especialidades (oftalmología, neurología, neurocirugía, endocrinología etc.) sobre todo cuando el fondo de ojo es normal, presenta una imagen similar a varias afecciones, no es posible su visualización o necesitamos definir pronóstico y localización de una lesión (retina o nervio óptico).

10. RECOMENDACIONES

Por la importancia y los aportes a la clínica y la investigación de los métodos electrofisiológicos de la visión, en especial del electrorretinograma, en las enfermedades de la retina y nervio óptico, recomendamos:

1. Que todo servicio de oftalmología que cuente con departamento de neuro-oftalmología, retina y glaucoma esté dotado de un laboratorio de electrofisiología de la visión.
2. Que se utilicen los métodos electrofisiológicos de forma combinada, seleccionando el investigador los tests a usar en dependencia del diagnóstico que se sospeche.
3. Que se incluyan los métodos electrofisiológicos de la visión como una sub-especialidad en los planes de estudio de la residencia de oftalmología.



11. BIBLIOGRAFIA

1. Guyton AC. Potenciales de membrana y potenciales de acción. En: Guyton AC, Hall J E. Tratado de fisiología médica. 9.ed México: Interamericana Me Graw Hill, 1999: 61-78.
2. Verhagen W IM, Horsten G PM. The visual evoked potential and the electroretinogram in clinical neuro-ophthalmology. En: Lessell S, Van Dalen J TW. Current Neuro-ophthalmology. Chicago: Year Book Medical Publishers 1988: 305-317.
3. Francois J, De Rouck A, Cambie E, Zanen A. L'electrodiagnostic des affections rétinienes. Etude des potentiels de repos et d'action rétinienes. Bull Beige Ophtalmol 1974: 16: 532.
4. Fishman GA. Components and origins of the electroretinogram, chapter 1 The electroretinogram. En: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. Ophthalmology monograph; Second edition. San Francisco, Ca: American Academy of Ophthalmology, 2001.
5. Niemeyer G. Components of the electroretinogram: physiological and clinical aspects. Monografie della Societa' Oftalmologica Italiana. Roma: Editoriale INC, 1996.
6. Holder GE. The pattern electroretinogram, chapter 4. En: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. Ophthalmology monograph; Second edition. San Francisco, Ca: American Academy of Ophthalmology, 2001: 197-235.
7. 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 1996: 53-75
8. Moreno García J, Torguet J L, Cuadrado P. Electrofisiología de la isquemia retiniana. Arch Soc Esp Oftalmol 1986; 51: 427-32.

9. Armintong JC. Electroretinography. En: Aminoff MJ. Electrodiagnosis in clinical neurology. New York: Churchill Livingstone, 1986: 403-39.
10. Pagon R A. Retinitis pigmentosa. Sun/ Ophthalmol 1998; 33: 137-77.
11. Basic and clinical science course, 1997-1998. The Eye: retina. En: section 2, Fundamentals and principles of ophthalmology. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 1997: 76-88.
12. Márquez M, Arce AC, Cartaya G. Cambios vasculares de la retina en pacientes con hipertensión arterial. Rev Cubana de Oftalmol 2001 (aprobada para publicar).
13. Yonemura D, Kawasaki K. Electrophysiological study on activities of neuronal and non neuronal retinal elements in man with reference to its clinical application. Jpn J Ophtalmol 1978; 22: 195-213.
14. Simosen E S. The value of oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. Acta Ophthalmol 1980; 58:865-74.
15. Weinstein WG, Odom JV, Cavender S. Visually evoked potentials and electroretinography in neurologic evaluation. Neurol Clin 1991; 9: 225-42.
16. Damiani S, Santos C, Viera C, Márquez M. Sensibilidad de los potenciales evocados visuales a maniobras quirúrgicas y anestésicas durante la aproximación transesfenoidal. Rev Cubana Oftalmol 1998; 1: 39-47.
17. Márquez M, Cáceres M, García F. Nueva metodología de estimulación del electrorretinograma a patrón en el glaucoma. Rev Cubana de Oftalmol 2001 (aprobada para publicar).
18. Márquez MC. Historia de la electrofisiología en Cuba. Trabajo presentado en el ---- Simposio de Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Periférico. La Habana 2002.
19. Sauve Y, Lu B, Lund RD. The relationship between full field electroretinogram and perimetrylike visual thresholds in RCS rats during photoreceptor degeneration and rescue by cell transplants. Vision Res. 2004 Jan;44(1):9-18.

20. Fishman GA, Roberts MF, Derlacki DJ, Grimsby JL, Yamamoto H, Sharon D, Nishiguchi KM, Dryja TP. Novel mutations in the cellular retinaldehyde-binding protein gene (RLBP1) associated with retinitis punctata albescens: evidence of interfamilial genetic heterogeneity and fundus changes in heterozygotes. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(1): 70-5.
21. Ponjavic V, Granse L, Stigmar EB, Anréasson S. Reduced full-field electroretinogram (ERG) in patient treated with methotrexate. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2004; 82: 96.
22. Friedburg C, Allen C, Mason Ph, Lamb T. Contribution of cone photoreceptors and post-receptoral mechanisms to the human photopic electroretinogram. *The Journal of Physiology*. 2004 February.
23. Bearse MA Jr, Han Y, Schneck ME, Adams AJ. Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(1): 296- 304.
24. Onozu H, Yamamoto S. Oscillatory Potentials and multifocal electroretinogram retinopathy *Doc Ophthalmol*. 2003 May; 106(3): 327-32.
25. Korth MJ, Junemann AM, Horn FK, Bergua A, Cursiefen C, Velten I, Budde WM, Wisse M, Martus P. Synopsis of various electrophysiological tests in early glaucoma diagnosis temporal and spatio temporal contrast sensitivity, light- and color-contrast pattern-reversal electroretinogram, blue-yellow VEP. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000;216(6): 360-8.
26. Pérez-Salvador E, Pérez- Salvador JI. Variabilidad de los registros electrofisiológicos en las cataratas maduras. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* N°10, octubre 2002. Internet.
- 27 Bailey CH, Gouras P. The Retina and phototransduction En: Kandel ER, Schwartz J H, Jessell TM. *Principles of neural science* 3.ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1991: 344-55.
- 28 Niemeyer G. Selective rod and cone-ERG responses in retinal degenerations. *Folia Ophthalmol Jpn* 1991; 42: 194-7.

29. Seeliger MW, Kretschmann UH, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E. Implicit time topography of multifocal electroretinograms. *Vis Sci* 1998; 39: 718-23.
30. Vaegan, Sanderson G. Absence of ganglion cell subcomponents in multifocal luminance electroretinograms. *Aust NZ J Ophthalmol.* 1997; 25:87-90.
31. Basic and clinical science course, 1992-1993. Retina: chemistry of photoreceptor outer segments. En: Section 2, Fundamentals and principles of ophthalmology. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 1992: 179-203.
32. Guyton AC. The Eye: I. Optics of vision; the fluids of the eye; function of the retina. En: Human physiology and mechanisms of disease. 5.ed Philadelphia: WB Saunders, 1992: 372-8.
33. Tessier- Lavigne M. Phototransduction and information processing in the retina. En: Kandel ER, Schwartz JH. Principles of neural science. 3.ed Connecticut: Appleton & Lange, 1991: 400-17.
34. Orozco LP, Lambarry A. Fisiología de la retina. En: Herrera de la Cruz P., Retina y Vitreo. 1.ed México: JGH Editores, 2000: 16-26.
35. Basic and clinical science course, 1995-1996. Macular disease: Retinal, pigment epithelium. En: Section 12, Retina and Vitreous. San Francisco. CA: American Academy of Ophthalmology, 1995: 15-20.
36. Ernst W. Neurofisiología de la retina de los vertebrados En: Perkins ES, Hill D W. Fundamentos científicos en oftalmología. Ciudad de La Habana: Científico-Técnica, 1983: 245-59.
37. Shamshinova AM. Actualización en oftalmología. Ciudad de la Habana, 1977. Serie Información Temática; V.1
38. Kemp CM. Pigmentos visuales En: Perkins ES, Hill DW. Fundamentos científicos en oftalmología. Ciudad de La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1983: 235-44.
39. Enroth CC, Robson JG. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J Physiol (Lond)* 1966; 187: 517.

40. Basic and clinical science course, 1994-1995. The neuro-ophthalmic examination: visual evoked response. En: Section 5, Neuro-ophthalmology. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 1994: 23-40.
41. Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography: International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Doc Ophthalmol 1998-99; 97: 143-56.
42. Hoffman M L, Zrenner E, Langhof HJ. The effect of the pupil as aperture and field stop on the various components of the human electroretinogram. Albrecht Von Graefes. Arch Klin Exp Ophthalmol 1978; 206: 233-45.
43. Birch EE, Birch DG. Pupillometric measures of retinal sensitivity in infants and adults with retinitis pigmentosa. Vision Res 1987; 27: 499-505.
44. Rivalico G, Rinaldi G, Solimano N, Bellini G. Oscillatory potentials of the electroretinograms in the hypertensive patients with different antihypertensive treatment. Doc Ophthalmol 1997- 98; 94: 321-6.
45. Kellner U, Kraus H, Foerster MH. Multifocal ERG in chloroquine retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000; 238: 94-7(Pub Med).
46. Mohidin N, Yap MK, Jacobs RJ. Influence of age on the multifocal electroretinography. Ophthalmic Physiol Opt 1999; 19: 481-8.
47. Gerth C, García SM, Keltner JL, Werner JS. Multifocal electroretinogram: age- related changes for different luminan levels. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240(3): 202-8 (Pub Med).
48. Anzai K, Morisk, Ota M, Murayama K, Yoneya S. Aging of macular function as seen in multifocal electroretinograms. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1998; 102: 49-53.
49. Keating D, Parks S, Evans A L, Williamson T H. The effect of filter band width on the multifocal electroretinogram. Doc Ophthalmol 1996-97; 92: 291-300.
50. Mohidin N, Yap MK, Jacobs RJ. The repeatability and variability of the multifocal electroretinogram for four different electrodes. Ophthalmic Physiol Opt 1997; 17: 530-5.

51. Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and a integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retinal Eye Res* 2001; 20: 531-61.
52. Holder GE. The pattern electroretinogram. Clinical applications:. Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway*. Second edition. AAO, 2001: 207-35.
53. Kretschmann U, Gendo K, Seeliger M, Zrenner E. Multifocal ERG recording by the VERIS technique and its clinical aplications. *Dev Ophthalmol* 1997; 29: 8-14.
54. Nagamoto A, Nao-i N, Naruiwa F, Arai M, Sawada A. Multifocal electroretinograms in normal subjects. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 129-35.
- 55 Birch DG.: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway*. Ophthalmology monograph; Second edition. San Francisco, Ca: American Academy of Ophthalmology, 2001:177-95.
56. Thomas MM, Lamb TD. Light adaptation and dark adaptation of human rod photoreceptors measured from the a - wave of the electroretinogram. *J Physiol (Lond)* 1999; 518 (Pt 2): 479- 96.
57. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A. Recording multifocal electroretinograms with fundus monitoring. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1049-52.
58. Hood DC, Birch DG. Assesing abnormal rod photoreceptor activity with the a-wave of the electroretinogram: applications and methods. *Doc Ophthalmol* 1996-97; 92: 1253-67.
59. Vilela C, Cortes V, Vallet M. Electroretinogram: technique and clinical aplications. *Neurology* 1998, Mar; 26: 444-7.
60. Uno N, Tahara K, Nakao Y, Otori T. Photostimulation that induces flattening of photopic electroretinograms-first report. *Nippon Ganka Gakkai Zusshi* 1999; 103: 311-7.
61. Yamamoto S, Hayashi M, Takeuchi S. Electroretinograms and visual evoked potentials elicited by spectral stimoli in a patient with enhanced S-cone syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43: 33-7.

62. Arden G, Wolf J, Berninger T, Hogg CR, Tzekov R, Holder GE. S-cone ERGs elicited by a simple technique in normals and tritanopes. *Vision Res* 1999; 39: 641-50.
63. Job HM, Keating D, Evans AL, Parks S. Threedimenssional electromagnetic model of human eye: advances towards the optimisation of electroretinographic signal detection. *Med Biol Eng Comput* 1999; 37: 710-9.
64. Kremers J, Scholl HP, Knau H, Berendschot TT, Usui T, Sharpe LT. L/M cone ratios in human trichromats assessed by psychophysics, electroretinography and retinal densitometry. *J. Opt Soc Am [A]* 2000; 17 (3): 517-26.
65. Schmidt D, Bach M, Gerling J. A case of localized retinal damage in thallium poisoning. *Int Ophthalmol* 1997; 21: 143-7.
66. McKellar MJ, Hidajat RR, Eleder MJ. Acute ocular methanol toxicity; clinical and electrophysiological features. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997; 25: 225-30.
67. Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A, Miyaque 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.
68. Harding GF, Robertson KA, Edson AS, Barnes P, Wild J. Visual electrophysiological effect of a GABA transaminase blocker. *Doc Ophthalmol* 1998-99; 97: 179-88.
69. Li S, Mizota A, Adachi-Usami E. Alterations of electroretinogram by intravitreal kainic acid in the rat. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43: 495-501.
70. Litchfield TM, Whitely SJ, Lund RD. Transplantation of retinal pigment epithelial photoreceptor and other cells as treatment for retinal degeneration. *Exp Eye Res* 1997; 64: 655-66.
71. Zrenner E, Miliczek KD, Gabel VP, Graf HG. The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors. *Ophthalmic Res* 1998; 30: 195-8.

72. Quigley M, Roy MS, Barsoum-Homsy M, Chevrette L. On and off responses in the photopic electroretinogram in completely congenital stationary night blindness. *Doc Ophthalmol* 1996-97; 92: 159-65.
73. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A. Recording multifocal electroretinogram "on" and "off" responses in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 574-80.
74. Wolf J, Arden G. The separation of parallel visual systems by disease processes. *Doc Ophthalmol* 1998-99; 95: 271-81.
75. Sharpe LT, Stockman A. Rod pathways: the importance of seeing nothing. *Neuroscience* 1999; 22: 497-504.
76. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye* 1997; 11: 924-34.
77. Miyake Y. Focal macular electroretinography. *Nagoya J Med Sci* 1998; 61: 79-84.
78. Parisi V, Flaxini B. Electrophysiological evaluation of the macular cone system: focal electroretinography and visual evoked potential after photostress. *Semin Ophthalmol* 1998; 13: 178-88.
79. Horn F, Korth M. Difference between pattern evoked electroretinograms obtained by scanning laser ophthalmoscope and by a mechanical mirror system. *Doc Ophthalmol* 1997; 88: 59-75.
80. Hood DC, Seiple W, Holopigian K, Greenstein V. A comparison of the components of the multifocal and full-field ERGs. *Vis Neurosci* 1997; 14: 533-44.
81. Hood DC, Greenstein V, Frishman L. Identifying inner retinal contributions to the human multifocal ERG. *Vision Res* 1999; 39: 2285-91.
82. Kretschmann U, Tornow RP, Zrenner E. Multifocal ERG reveals long distance effects of a focal bleach in the retina. *Vision Res* 1998; 38: 1567-71.

- 83.** Kretschmann V, Seeliger M, Roether K, Usui T, Zrenner E. Spatial cone activity distribution in diseases of the posterior pole determined by multifocal electroretinography. *Vision Res* 1998; 38: 3817-28.
- 84.** Aoyagi K, Kimura Y, Isono H, Akiyama H, Sugawara T. Reproducibility and wave analysis of multifocal electroretinography. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998; 102: 304-7.
- 85.** Verdón WA, Haegerstrom-Portnoy G. Topography of the multifocal electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 1998; 95: 73-90.
- 86.** Mack G, Dollfus H, Fament J, Mohand-Said S, Sahel J. A new mode of recording retinal activity: multifocal ERG. *J Fr Ophthalmol* 1999; 22: 221-5.
- 87.** Ball SL, Petry HM. Noninvasive assessment of retinal function in rats using multifocal electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 Feb; 41: 610-7.
- 88.** Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retinal Eye Res* 2000; 19: 607-46.
- 89.** Kretschmann U, Gendo K, Wilhelm H, Schiefer U, Hettessheimer H, Zrenner E. Objective assessment of visual field defects using multifocal electroretinography. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212: 40-9.
- 90.** Yoshii M, Yanashima K, Matsuno K, Wakaguri T, Kikuchi Y, Okisaka S. Relationship between visual field defect and multifocal electroretinogram. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 136-141.
- 91.** Parks S, Keating D, Evans AL, Williamson TH, Jay JL, Elliot AT. Comparison of repeatability of the multifocal electroretinogram and Humphrey perimeter. *Doc Ophthalmol* 1996-97; 92: 281- 89.
- 92.** Meigen T, Friedrich A. The reproducibility of multifocal electroretinogram recordings. *Ophthalmologie* 2002;99(9): 713-18.
- 93.** Vajaranant TS, Szlyk JP, Fishman GA, Gieser TP, Seiple W. Localized retinal dysfunction in central serous chorioretinopathy as measured using the multifocal electroretinogram. *Ophthalmology* 2002; 109(7): 1243-50.

94. Han Y, Bearse MA. Jr, Schneck ME, Barez S, Jacobsen C, Adams AJ. Towards optimal filtering of standard multifocal electroretinogram recordings: findings in normal and diabetic subjects. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(4): 543-50.
95. Sano M, Tazawa Y, Nabeshima T, Mita M. A new wavelet in the multifocal electroretinogram probably originating from ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(5): 1666-72.
96. Dolan FM, Parks S, Keating D, Dutton GN, Evans AL. Multifocal electroretinographic features of central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11): 4954-59.
97. Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K, Usiut T, Apfelstedt, Sylla E, Zrenner E. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 267-75.
98. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 359-69.
99. Kellner U, Jandack C, Kraus H, Foerster MH. Hereditary macular dystrophies. *Ophthalmologe* 1998; 95: 597-601.
100. Marmor MF, Tan F. Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 184-8.
101. Scholl HP, Zrenner E. Electrophysiology in the investigation of acquired retinal disorders. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 29-47.
102. Palmoski AM, Sutter EE, Bearse MA Jr, Fung W. Multifocal electroretinograms (MF-ERG) in diagnosis of macular changes. Example: senile macular degeneration. *Ophthalmologe* 1999; 96: 166-173.
103. Denk PO, Kretschmann U, González J, Gelisken F, Knorr M. Phototoxic maculopathy after arc welding: value of multifocal ERG. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211: 207-10.
104. Kretschmann U, Scholote T, Stubiger N, Gendo K, Hipp E, Zrenner E. Multifocal electroretinography in acquired macular dysfunction. *Klin Monatsb Augenheilkd* 1998; 212: 93-100.

105. Fishman GA. Diffuse Photoreceptor dystrophies. Rod-cone dystrophies, Retinitis pigmentosa.: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. Ophthalmology monograph; Second edition. San Francisco, Ca: American Academy of Ophthalmology, 2001: 30-9.
106. Heredia GC, Engel P, García Calderón P. Alteraciones numéricas y funcionales del sistema inmune en diferentes tipos genéticos de retinosis pigmentaria. Rev Oftalmol 1983; 3: 45-55.
107. Bok D. Retinal photoreceptor disk shedding and pigment epithelium phagocytosis. Basic Science and Inherited Retinal Diseases. Mosby, USA. 1989: 69-81.
108. Berson E. Nutrition and retinal degenerations: vitamin A, taurine, ornithine, and phytanic acid. Retina 1982; 2: 236-55.
109. Yoshii M, Murakami A, Akeo K, Fujiki K, Saga M, Mizukawa A. Visual function in retinitis pigmentosa related to a condon 15 rhodopsin gene mutation. Ophthalmic Res 1998; 30:1-10.
110. Franceschetti A, Francois J, Babel J. Les heredodegenerescences chorioretiniennes, degenerescences tapeto-retiniennes. Rapport Soc Franc Ophtalmol Paris 1963: 1676-700.
111. Berson E L. Hereditary retinal diseases: classification with the full-field electroretinogram. En: Lawwill T. XIV ISCERG Symposium, Proceeding series. Doc Ophthalmol 1976: 13.
112. Brunette JR. Double a-waves an their relationships to the oscillatory potentials. Invest Ophthalmol 1972; 11:199-210.
113. Berson E L, Howard J. Temporal aspects of the electroretinogram in sector retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1971; 86: 653-65.
114. Marmor MF. Deninig fundus albipunctatus In: Lawwill T. XVI ISCERG Symposium. Proceeding Series. Doc Ophthalmol 1976: 13.
115. Marmor MF. The electroretinogram in retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1979; 97:1300-
116. Ostre C. Retinopáthies pigmentaries do nourrissin et dienfant. Leur exploration par lélectroretinogramme et les potentiels evoqués visuels. J Fr Ophtalmol 1986; 9: 707-16.

117. Revista Diabetes - Conceptos actuales; 2003.
118. Shirao Y, Kawasaki K. Electrical responses from diabetic retina. Prog Retina Eye Res 1998; 17: 59-76.
119. Bonafonte S, García CA. Patgénesis de la retinopatía diabética. En: Retinopatía Diabética. Mosby Doyma Libros, 1996: 21- 46.
120. Kawasaki K. Pre retinopathic changes in the oscillatory potential in diabetic retina: interpretation and significance. Nippon Ganka Gakkai Zusshi 1998; 102: 813-36.
121. Dosso A, Rungger - Brandele E. Müller cells reactivity in experimental diabetes. Trabajo presentado en : Joint european research meetings in ophthalmology and vision. Alicante, España 2002.
122. Francke M, Schwarze D, Goczalik I, Reinchenbach A. Neuronal glutathione supply by Müller cells. Trabajo presentado en : Joint european research meetings in ophthalmology and vision. Alicante, España 2002.
123. Deschenes MC, Coupland SG, Ross SA, Fick GH. Early macular dysfunction detected by focal electroretinographic recording in non-insulin-dependent diabetics without retinopathy. Doc Ophthalmol 1997-98; 94: 223-37.
124. Fortune B, Schneck ME, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 2638-51.
125. Hosokawa M, Sakagami K, Hongu K, Ohashi Y, Miyamoto F, Ishikawa H. Use of the multifocal electroretinogram to evaluate retinal function after pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1999; 103: 464-9.
126. Palmoski AM, Sutter EE, Bearse MA Jr, Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38: 2586-96.
127. Lubinski W. Oscillatory potentials in electroretinographic evaluation of retinal function in insulin-dependent diabetics without retinopathy. Klin Oczna 1999; 101: 249-52.

128. Tzekov R, Arden GB. The electroretinogram in diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: 53-60.
129. Yamamoto S, Kamiyama M, Nitta K, Yamada T, Hayasaka S. Selective reduction of the S cone electroretinogram in diabetes. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 973-5.
130. Gjótténberg M. The electroretinogram in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1974; 52: 521-3.
131. Algvere P, Gjótténberg M. Diagnosis value of the oscillatory potentials and fluorescein angiography in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 1974; 97: 168.
132. Sellén Crombet J. "Manual de hipertensión arterial" Ed. Ciencias Médicas, La Habana, Cuba 1998.
133. Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The seven report of the JNC. *Arch Int Med* 2002.
134. Programa nacional de prevención y diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial, Cuba 1998.
135. Página Web Infomed. Prevalencia de Hipertensión arterial en Cuba, 2004.
136. Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The Six Report of the JNC. *Arch Int Med* 1997.
137. Macías Castro I. Epidemiología de la hipertensión arterial. *Acta Médica* 1997; 7: 15-23.
138. Sellén Crombet J. Hipertensión arterial diagnóstico, tratamiento y control. Ed. Félix Varela, Ciudad de La Habana. Cuba 2002: 11-22.
139. Sellén Crombet J. Estrategias para el control de la hipertensión arterial. Primer Congreso Cubano HTA. IV Jornada Caribeña. La Habana 2001.
140. Márquez Fernández M. El ojo en la Hipertensión Arterial. *Rev Acta Médica* 1997: 116-221.
141. Schubert HD. Ocular manifestations of systemic hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9:69-72.
142. Alfonso Guerra JP, Pérez Caballero MD, Cordies Jackson L, Del Pozo H. Nuevas teorías fisiopatogénicas en la hipertensión arterial. *Rev Acta Médica* 1997; 7:29-39.

143. Boussery K. Study of the identity and characteristics of the retinal relaxing factor. Trabajo presentado en la sesión de retina En: Joint European Research Meetings in Ophthalmology and Vision 2002. Alicante. España.
144. Delaey C. A physiological and pharmacological vasomotor study of isolated bovine choroidal small arteries. Presentado en la sesión de investigaciones en oftalmología En: Joint European Research Meetings in Ophthalmology and Vision 2002. Alicante. España.
145. Leiva LE, Del Pozo HA, Pérez Caballero MD. Óxido nítrico y su relación con la hipertensión arterial. Rev Cubana Medicina 2000; 39(3): Infomed.
146. Leiva LE. Estrés oxidativo e Hipertensión Arterial Esencial. Evidencias y reflexiones. Rev Cubana Med 2000; 39(1): Infomed.
147. Suzuma I, Hata Y, Clermont A, Pokras F, Rook SL, Suzuma K, Feener EP, Aiello LP. Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2: potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hipertensión. Diabetes 2001; 50: 444-54.
148. Pinazo-Durán MD, Verdejo C, Navarro C, García J, Marco P, Calvet-Henry J, et al. Valoración del estrés oxidativo en un seguimiento a tres años de pacientes con retinopatía diabética y retinopatía hipertensiva. Ophthalmic Res 2000.
149. Kirkendall WM. Retinal changes of hypertension. En: The eye an systemic disease. Saint Louis: Mosby, 1975: 212-22.
150. Botey PA. Medicina Interna decimotercera edición, Barcelona, 1997; 670-684.
151. Berkow J W, Kelly J S, Orth D H. Fluorescein angiography of the retina: A guide to interpretation of fluorescein angiograms. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA. 1984.
152. Dietrich Bock K. Regression of retinal vascular changes by antihypertensive therapy. Hypertension 1984; 6 (Supl. 3): 162.

153. Bellini G, Bocin E, Cosenzi A, Sacerdote A, Molino R, Solimano N, Rivalico G. Oscillatory potentials of the electroretinogram in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 839-41.
154. Rivalico G, Rinaldi G, Solimano N, Bellini G, Cosenzi A, Sacerdote A, Bocin E. Oscillatory potentials in subjects with treated hypertension. *Ophthalmologica* 1995; 209: 187-9.
155. Cáceres M, Cáceres Ó, Cordiés L. Hipertensión arterial y retinopatía hipertensiva. Su comportamiento en un área de salud. *Rev Cubana de Med* 2000; 39(4): Infomed.
156. Talks SI, Good P, Clough CG, Beevers DG, Dodson PM. The acute and long - term ocular effects of accelerated hypertension: a clinical and electrophysiological study. *Eye*, 1996; 10: 3.
157. Coleman K, Fitzgerald D, Eustace P, Bouchier-Hayes D. Electroretinopathy retinal ischaemia and carotid artery disease. *Eur J Vase Surg* 1990; 4: 569-73.
158. Cosenzi A, Bocin E, Sacerdote A, Plazotta N, Seculin P, Bernobich E, et al. Antihypertensive drugs and the nervous system: ACE-inhibitors restore oscillatory potentials in hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 223-31.
159. Gonzalez de la Rosa M, Hernández M, Estevez J, Reyes A, Ríos A. Clasificación topográfica del campo visual glaucomatoso. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002; 77: 87-94.
160. Basic and clinical science course, 1997-1998. Open-angle glaucoma En: Section 10, Glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology 1997: 66-80.
161. Dreyer EB. Are other factors the primary insult? optic nerve damage controversy: is there a primary insult to the optic nerve in glaucoma? En: Glaucoma controversies and update. Subspecialty Day. New Orleans, Louisiana: Ernest N. Morial Convention Center, 1998: 61-2.
162. Hare WA, Ton H, Ruiz G, Feldmann B, Wijono M, Wolde Mussie E. Characterization of retinal injury using ERG measures obtained with both conventional and multifocal methods in chronic ocular hypertensive primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 127-36.
163. Kelly J P, Fourman S M, Jindra LF. Foveal color and luminance sensitivity losses in glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27: 179-87.

164. Martus P, Korth M, Nguyen N X. Value of blue-yellow-VEP for early diagnosis in suspected glaucoma: bioestatistical considerations and results. *Ophthalmologe* 1997; 94: 277-81.
165. Polo Llorens V, Larrosa Poves JM, Luzano I, Júlvez L, Fernández-Tirado FJ, Aragües A, Andres R, Honrubia FM. Patrón del daño campimétrico en la perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC) en las fases iniciales del glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002; 77: 145-50.
166. Korth MJ, Junemann AM, Horn FK, Bergua A, Cursiefen C, Velten I. et al Synopsis of various electrophysiological tests in early glaucoma diagnosis-temporal and spatiotemporal contrast sensivity, light and color-contrast pattern-reversal electroretinogram, blue-yellow VEP. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216: 360-8.
167. Benitez del Castillo J, Diaz Soto M, Benitez del Castillo JM, Senra A. Correlación de los indices del campo visual y los Potenciales Evocados Visuales en el glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998;73: 569-74.
168. Salgarello T, Colotto A, Falsini B, Buzzonetti L, Cesari L, Iarossi G. et al. Correlation of pattern electroretinogram with optic disc cup shape in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:1989-97.
169. Anderson DR. Ischemia is the primary insult. Optic nerve damage controversy: is there a primary insult to the optic nerve in glaucoma? En: *Glaucoma controversies and update. Subspecialty Day. New Orleans, Louisiana: Ernest N. Morial Convention Center* 1998:58-60.
170. Gherghel D, Orguil S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 597-605.
171. Babayán JI, Tolsa-Hidalgo A. Glaucoma primario ángulo abierto y su asociación con hipertensión arterial sistémica. *Rev Mex Oftalmol* 1996; 70: 193-5.

172. Albarrán E, Bravo JC. Hipertensión y diabetes mellitus como factores de riesgo para desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto. En: Coordinación de Salud Comunitaria. Internet, Junio, 2001.
173. Hipertensión arterial y glaucoma de ángulo abierto. Ediciones Doyma SL. Internet. Archives of Ophthalmology 2002; 120: 954-59.
174. Levin LA. What damages the optic nerve in glaucoma. Update on pathophysiology of optic nerve damage in glaucoma. En: Glaucoma controversies and update. Subspecialty Day. New Orleans, Louisiana: Ernest N. Morial Convention Center, 1998: 51-2.
175. Moreno V, Moreno MA, Calvet-Henry J, Navarro C. Estrés oxidativo en el glaucoma primario de ángulo abierto. Trabajo presentado en el 79 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Valencia. España 2003.
176. Martínez F, Garrido P, Sánchez F, Aguilar JD, Díaz AM, Martínez J. Caracterización de mutaciones del gen MYOC en el glaucoma primario de ángulo abierto. Trabajo presentado en el 79 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Valencia. España 2003.
177. García Sánchez J, Arias Puente A, García Feijoó J. Nueva estrategia terapéutica antiglaucomatosa. Madrid, Jarpyo Editores, 1998.
178. Honrubia López FM. Estrategia del diagnóstico precóz del glaucoma de ángulo abierto. En: Honrubia F M, García Sánchez J, Pastor J C. Diagnóstico precoz del glaucoma. Madrid: Talleres Gráficos Eldevives, 1996: 19-29.
179. Caprioli J. Early diagnosis is important. Diagnosis controversy: does early diagnosis make a difference? En: Glaucoma controversies and update. Subspecialty Day. New Orleans, Louisiana: Ernest N. Morial Convention Center, 1998: 45-8.
180. Honrubia F M, García Sánchez J, Pastor JC. Presentación. En: Honrubia F M, Garcia Sánchez J, Pastor JC. Diagnóstico precoz del glaucoma. Madrid: Talleres gráficos Edelvives, 1996: 15.

181. Leydhecker W. The electroretinogram in glaucoma thous eyes. Br J Ophthalmol 1950; 34: 550.
182. Henkes H. The electroretinogram in glaucoma. Ophthalmologica 1951; 11: 41-4.
183. Vanysek J. Aspects electro-retinographiques dans le glaucome. Klin Oczna 1955; 25: 235-6.
184. Francois J, De Rouck A. L'electroretinographie dans le glaucome primaire. Acta Ophthalmol Belg, 1958; 1: 899.
185. Karpe G, Wulfing B. The ERG in rapid changes of ocular tension. Ophthalmologica, 1961; 142: 210-1.
186. Samsom-Dollfus D, Leds F. Note preliminarie au sujet des ondes "e" (OP), dans diferentes affections oculaires. Ann Ocul 1963; 196: 939.
187. Fernández FJ, Rochera J, Sánchez A, Larrosa JM, González I, Honrubia, F M. El componente N95 del pattern-electrorretinograma en la hipertensión ocular. Arch Soc Esp Oftalmología 1996;70:509-14.
188. Femández-Tirado FJ, Veles P, Pablo L, Honrubia FM. Electrophysiological methods in early glaucoma detection. Acta Ophthalmol 1994; 2: 168-74.
189. Odom JV, Feghali JG, Jin JC, Weinstein GW. Visual function deficits in glaucoma: electroretinogram pattern and luminance nonlinearities. Arch Ophthalmol 1990; 108: 222-7
190. Jacobi PC, Walter P, Brunner R, Krieglstein GK. Reproducibility and intraindividual variability of the pattern electroretinogram. Ger J Ophthalmol 1994; 4-5: 216-9.
191. Watanabe I, Iijima H, Tsukara S. The pattern electroretinogram in glaucoma. Br J Ophthalmol 1989; 73: 131-5.
192. Gonzalvo FJ, Fernández FJ, Almarcegui C, Polo V, Sánchez A, Honrubia F M. Valor predictivo del pattern-electroretinograma en el glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2001; 76: 485-92.
193. 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 Oftalmol 1997; 72: 645-52.

194. Vaegan, Buckland L. The spacial distribution of ERG losses across the posterior pole of glaucomatous eyes in multifocal recording. Australian and New England J Ophthalmol (Suppl.), 1996; 24: 28-31.
195. 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: 3347-56.
196. Shorstein NH, Dawson WW, Sherwood MB. Mid-peripheral pattern electrical retinal responses in normals, glaucoma suspects and glaucoma patients. Br J Ophthalmol 1999; 83: 15-23.
197. 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; 27:110-7.
198. Fishman GA. The electro-oculogram.: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. Ophthalmology monograph; Second edition. San Francisco, Ca: American Academy of Ophthalmology, 2001: 157-75.
199. Gómez N, Rodríguez-Silva H, Pérez J, Tellería A, Nassiff A, Márquez M, Cáceres M, Rivero E. Caracterización clínica de la neuropatía epidémica cubana. Rev de Neurol 1997; 25: 1848-52.
200. The Cuba Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic optic neuropathy in Cuba. Clinical characterization and risk factors. N Engl J Med 1995; 2: 1176-82.
201. Cáceres T M. Neuropatía óptica epidémica cubana: estudio clínico-neurofisiológico. Arch Soc Esp Oftalmol 2001; 76: 493-8.
202. PHO/WHO Mission to Cuba: Epidemic neuropathy in Cuba. Epidemiol Bull 1993; 14: 1-14.
203. Lincoff NS, Odel JG, Hirano M. Outbreak of optic and peripheral neuropathy in Cuba? JAMA 1994; 271:664.
204. Santiesteban R. Epidemias y endemias de neuropatía en Cuba. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1997: 13-50.

- 205 Grupo Operativo Nacional. Neuropatía epidémica en Cuba. La Habana: Julio 1993.
- 206 Newman NJ, Torroni A, Brown M, Lott MT, Márquez M, Wallace DC. Epidemic neuropathy in Cuba not associated with mitochondrial DNA mutations found in Leber's hereditary optic neuropathy patients. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 158-68.
207. Johns DR, Sadun AA. Cuban epidemic optic neuropathy mitochondrial DNA analysis. *J Neuroophthalmol* 1994; 14: 130-4.208.
208. Brigell MG. The visual evoked potential.: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. Ophthalmology monograph; Second edition. San Francisco, Ca: American Academy of Ophthalmology, 2001: 237-79.
209. Jiménez S, Porrata C, Rodríguez-Ojea A, Cabrera A, Gay J. Estudios alimentario-nutricionales en relación con la neuropatía epidémica. En: Almirall P, Antelo J, Ballester J, Borrajero I, Cabrera A, Calcagno E. et al Neuropatía Epidémica en Cuba 1992-1994. Ciudad de la Habana. Editorial Ciencias Médicas, 1995.
210. Halliday AM, Me Donald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972; 6; 982-5.
211. Weinstein GW, Odom JV, Cavender S. Visual evoked potential and electroretinography in neurologic evaluation. *Neurologic Clin* 1991; 9: 225-42.
212. Fotiou F, Koutlas E, Tsorlinis I, Dimitriades A, Fountoulakis K, Triptsios I, et al. The value of neurophysiological and MRI assessment in demyelinating optic neuritis (DON). *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39: 397-404.
213. Papakostopoulos D, Fotiou F, Hart JC, Banerji NK. The electroretinogram in multiple sclerosis and demyelinating optic neuritis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74: 1-10.
214. Moschos M, Brouzas D. C wave of electroretinogram and visual evoked response in optic neuritis due to demyelinating disease. *Ophthalmologica* 1992; 204: 149-55.

215. Falsini B, Porrello G, Porciatti V, Fadda A, Salgarello T, Piccardi M. The spatial tuning of steady-state pattern ERG in MS. *Eur J Neurol* 1999; 6: 151-62.
216. Parisi V, Manni G, Spadro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. Internet www.iovs.org.
217. Sobolewski P, Janecki J. Use of pattern and flash visual evoked potentials in differential diagnosis of optic neuropathy. *Klin Oczna* 1996; 98: 279-82.
218. Borrajero I, Pérez JL, Domínguez C, Chong A, Coro RM, Rodríguez H, et al. Epidemic neuropathy in Cuba. Morphological characterization of peripheral nerve lesions in sural biopsies. *J Neurol Sci* 1994; 127: 68-76.
219. Porciatti V, Von Berger GP. Pattern electroretinogram and visual evoked potential in optic nerve disease: early diagnosis and prognosis. *Doc Ophtalmol* 1984; 40: 117-26.

11.1 PUBLICACIONES DEL AUTOR RELACIONADAS CON EL TEMA DE LA TESIS

Revistas Nacionales

1. Shamshinova AM, Márquez M. Actualización en Oftalmología. Información Temática 1978; Vol.2 Monografía. La Habana.
2. Márquez M. Valor del electroretinograma en la Retinosis Pigmentaria. Rev. Cubana Oftalmología 1988; 1: 33- 41.
3. Rosales C, Santiesteban R, Márquez M, Güell R. Diagnóstico precoz de la retinopatía diabética en el niño por métodos electrofisiológicos. Estudio prospectivo de 5 años. Rev Cubana Oftalmología 1988; 2: 111-19.
4. Kokuina E, Márquez M, Cáceres M, Matamoros I. Alteraciones cuantitativas de subpoblaciones linfocitarias en la Retinosis Pigmentaria. Rev Cubana Oftalmología 1990; 3 (3): 263-70.
5. Damiani S, Santos C, Márquez M. Relación entre el estudio oftalmológico previo, evolutivo y y el registro de los Potenciales Evocados visuales durante la cirugía trans-esfenoidal. Rev Cubana Oftalmología 1994; 1-2: 61-67.
6. Santiesteban R, Márquez M. Características oftalmológicas y neurofisiológicas de la Neuropatía Epidémica En: Almirall P, Antelo J, Ballester J. Neuropatía Epidémica en Cuba 1992-1994. Ciudad de La Habana, Cuba.Editorial ciencias Médicas 1995: 35-45.
7. Gómez N, Rodríguez-Silva H.Perez J, Tellería A, Nassiff A, Márquez M, et al. Caracterización clínica de la Neuropatía Epidémica Cubana. Rev de Neurología 1997; 25 (148): 1848-52.
8. Márquez Fernández M. El ojo en la Hipertensión Arterial. Rev Acta Médica 1997: 116-221.
9. Damiani S,Santos C, VieraC, Márquez M. Sensibilidad de los Potenciales evocados Visuales a maniobras quirúrgicas y anestésicas durante la aproximación trans-esfenoidal. Rev Cubana Oftalmología 1998; 1: 39-47.
10. Márquez M, Arce AC, Cartaya G. Cambios vasculares de la retina en pacientes con hipertensión arterial. Rev Cubana Oftalmología (aceptado para publicar 2001).

11. Márquez M, Cáceres M, García F. Nueva metodología de estimulación para el electrorretinograma a patrón en el glaucoma. Rev Cubana Oftalmología 2002; 15(1): 20-7.
12. Márquez M. Historia de la electrofisiología en Cuba. Trabajo presentado en Encuentro Internacional Itinerante de Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Periférico, La Habana 2001 y en la Sociedad de Historia de la Medicina, La Habana 2002 (pendiente de publicar).

Revistas Internacionales

1. Márquez M, Santiesteban R, Castro A, Neningen E, Shamshinova AM. The significance of some electrophysiological methods in the diagnosis of the diabetic retinopathy. Doc Ophthalmol Proc. Series 1980; 23: 77-8.
2. Shamshinova AM, Márquez M. La electroretinografía en el paciente con abiotrofia tapeto-retiniana. Patología Glaznovo Dna Mockba 1986: 130-32.
3. Newman NJ, Márquez M, De la Portilla M, and the Cuba Neuropathy Field Investigation Team. Report of the Cuba Neuropathy Field Investigation Team. A case-control study of 300 patients. North Amer Neuro-ophthalmology 1994 March.
4. Newman NJ, Torroni A, Brown M, Márquez M, Wallace D. Epidemic Neuropathy in Cuba not associated with mitochondrial DNA mutation found in Leber's hereditary optic neuropathy patients. Am J Ophthalmol 1994; 118: 158-168.
5. Rodriguez-Silva H, Gómez N, Tellería N, Márquez M, Cáceres M. Caracterización clínica de la Neuropatía Epidémica Cubana. Rev Española Neurología 1997; 267: 30-2.
6. Hirano M, Lincoff N, Odel J, Santiesteban R, Márquez M. Clinical course of cohort in the Cuban Epidemic Optic and Peripheral Neuropathy. Am Academy of Neurology; 2000 Jan.
7. Gómez N, Rodriguez-Silva H, Pérez J, Nassiff A, Márquez M, Cáceres M, Rivero E. Caracterización de la Neuropatía Óptica Epidémica en Cuba. Rev Esp Neurología 1997;25(148):1842-52

11.2 PUBLICACIONES DE OTROS AUTORES (INVESTIGACIONES Y TRABAJOS DE TERMINACIÓN DE RESIDENCIA) RELACIONADAS CON EL TEMA DE LA TESIS.

1. Martínez-Ribalta J, Benítez M, Fernández I, Pérez B G. Valor diagnóstico de la ultrasonografía y electrofisiología en el trauma del segmento posterior del ojo. Rev Cubana Oftalmol 1988; 2: 96-110.
2. Benítez M, Medina E E, Rodríguez MO. Alteraciones electrooftalmológicas en pacientes intoxicados con alcohol metílico: informe preliminar. Rev Cubana Oftalmol 1988; 2: 51-60.
3. Escandell JA, Pérez G, Benítez M. Importancia pronóstica del electroretinograma en el desprendimiento de la retina. Rev Cubana Oftalmol 1989; 3: 173-81.
4. Mier M, Pérez G, Vila I, Guzmán N. Estudio electrofisiológico y biométrico en pacientes miopes. Rev Cubana Oftalmol 1991; 1: 24-30.
5. Machado C, Santiesteban R, García-Tijera J, García O. Potenciales evocados visuales y el electrorretinograma en la muerte encefálica. Rev Cubana de Oftalmol 1991; 2: 117-24.
6. Pérez R, Santiesteban R, Francisco M, Hornis M. Importancia pronóstica del ERG en la cirugía de catarata. Rev Cubana Oftalmol 1992; 2: 66-75.
7. Fuentes D, Santiesteban R, Hodelín R, Francisco M. Estudios psicofísicos y electrofisiológicos en la neuritis óptica. Rev Cubana Oftalmol 1993; 2: 98-105.
8. Machado C. y Roman-Murga JM. Utilidad de los potenciales evocados multimodales y el electrorretinograma en el diagnóstico precoz de la muerte encefálica. Revista Española de Neurología 1998; 27(159): 809-817.