



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS
UNIVERSIDAD DE GRANADA



ELECTROFISIOLOGÍA CORTICAL EN RETINOSIS PIGMENTARIA

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR
RAFAEL MANCEBO AZOR
PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Rafael Mancebo Azor
ISBN: 978-84-9125-813-1
URI: <http://hdl.handle.net/10481/43631>



D. JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ FERRER, Catedrático del Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que bajo su dirección se ha realizado la Tesis Doctoral que se presenta con el título “ELECTROFISIOLOGÍA CORTICAL EN RETINOSIS PIGMENTARIA”, realizada en el Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva del Departamento de Fisiología de esta Universidad por Rafael Mancebo Azor, licenciado en Psicología.

Estima concluida la redacción y autoriza la presentación para su defensa ante el Tribunal que ha de juzgarla para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firma el presente informe.

En Granada, a 10 de noviembre de 2015

José Manuel Rodríguez Ferrer

Rafael Mancebo Azor

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al doctor D. José Manuel Rodríguez Ferrer, que con exquisito rigor e infinita paciencia ha dirigido la presente tesis.

Al doctor D. José Antonio Sáez Moreno le agradezco su inestimable colaboración, su ayuda desinteresada e impagable asesoramiento.

A la doctora D.^a M^a Inmaculada Rosa Montes Ramírez le agradezco su apoyo y sabios consejos.

Así mismo, agradezco las meritorias aportaciones de los doctores:

D.^a Inmaculada Concepción Domínguez Hidalgo, D. Juan de Dios Luna del Castillo, D.^a M^a Teresa Miranda de León, D.^a M^a Dolores López Justicia y D. Rafael J. Olivares Castillo.

También le agradezco a D. Calixto Sánchez Rubio y en su nombre a todos los miembros granadinos de la Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria (con los cuales quedo en deuda), a los alumnos de 2º curso de Medicina (años académicos 2006-07 y 2007-08) y a todos los voluntarios sanos que han participado en el presente estudio su desinteresada colaboración.

Por último, debo agradecer a mi compañera M^a Esther Rodríguez López todo el apoyo, paciencia y comprensión mostrada, y a mis hijos Andrés y Rafael, espero que el futuro me permita compensar el tiempo que no les he dedicado.

A mi familia
fuente de estabilidad
y motor de cambio

“Conoce tu condición humana y sus límites,
no te expongas por desmesura a la
venganza de la Némesis divina”
(Sócrates)

NÉMESIS

Diosa griega de la ponderación, condena el exceso de felicidad,
el exceso de riqueza, el exceso de poder,
todo lo que amenaza el equilibrio del mundo
y altera el orden que rige el destino.

ÍNDICE

TESIS DOCTORAL: ELECTROFISIOLOGÍA CORTICAL EN RETINOSIS PIGMENTARIA

Autorización de lectura	I
Agradecimientos	II
Dedicatoria	III
Cita histórica	IV
ÍNDICE	V
RESUMEN.....	1
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	5
1 RETINOSIS PIGMENTARIA.....	7
1.1 Epidemiología	8
1.2 Etiología	8
1.3 Fisiopatología y remodelación de la retina.....	10
1.4 Clínica	13
1.4.1 Agudeza visual	16
1.4.2 Oftalmoscopia.....	17
1.4.3 Pruebas electrofisiológicas	18
1.4.4 Tomografía de coherencia óptica.....	19
1.5 Tratamiento	21
2 NEUROBIOLOGÍA DEL SISTEMA VISUAL	24
2.1 Referencias históricas.....	24
2.2 Desarrollo embrionario.....	31
2.2.1 Formación de los órganos visuales	33
2.2.2 Morfogénesis de la retina.....	36
2.2.3 Neurogénesis de la corteza visual.....	38
2.3 Óptica fisiológica	39
2.3.1 La córnea	40
2.3.2 El cristalino.....	41
2.3.3 Acomodación.....	41
2.4 La vía visual	42

Índice

2.4.1	Anatomía y fisiología de la retina.....	44
2.4.2	Fototransducción	47
2.4.3	Núcleo geniculado lateral	48
2.4.4	Corteza visual	51
3	ELECTROFISIOLOGÍA CORTICAL	55
3.1	Historia	55
3.2	Clasificación.....	59
3.2.1	Electroencefalograma	59
3.2.2	Potenciales evocados	59
3.3	Potenciales evocados visuales	61
3.3.1	Clasificación	61
3.3.2	Procedimiento de registro	62
3.3.3	Electrogénesis de los potenciales corticales	67
3.3.4	Aplicaciones clínicas	70
3.4	PEV en pacientes RP.....	72
	CAPÍTULO II: OBJETIVOS.....	75
	CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....	79
1	DISEÑO EXPERIMENTAL	81
1.1	Grupos experimentales	81
1.2	Condiciones experimentales.....	82
1.3	Variables independientes.....	82
1.4	Variables dependientes.....	83
1.5	Variables extrañas	83
2	SUJETOS	83
2.1	Controles	84
2.2	Pacientes.....	84
2.2.1	Agudeza visual	86
2.2.2	Acromatopsias	90
2.2.3	Patrón de transmisión genética	93
2.3	Clasificación de los pacientes en subgrupos	97
2.3.1	Subgrupo RP ₁	99
2.3.2	Subgrupo RP ₂	100
2.3.3	Subgrupo RP ₃	101

3	PROCEDIMIENTO	102
3.1	Estimulación.....	104
3.1.1	Frecuencia de estimulación.....	105
3.1.2	Tamaño de los estímulos	106
3.1.3	Luminancia y contraste de los estímulos	111
3.2	Adquisición	114
3.2.1	Electrodos	115
3.2.2	Montaje.....	116
3.3	Procesamiento de datos	117
3.3.1	Magnitudes de análisis.....	117
3.4	Análisis estadístico	119
4	MATERIALES Y EQUIPOS.....	120
4.1	Materiales	120
4.2	Equipos.....	121
	CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	123
1	Resumen.....	125
2	PEV generados con diferentes tamaños de damero	125
2.1	Latencia	129
2.2	Amplitud.....	133
2.2.1	Monocular.....	136
2.2.2	Binocular	137
2.2.3	Integración binocular	138
3	PEV generados con diferentes contrastes de luminancia	143
3.1	Latencia	145
3.1.1	Monocular.....	148
3.1.2	Binocular	151
3.2	Amplitud.....	155
3.2.1	Monocular.....	158
3.2.2	Binocular	164
3.2.3	Integración binocular	171
4	Electroencefalograma.....	177

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	181
1 Electroencefalograma.....	183
2 Potenciales evocados visuales.....	185
2.1 PEV generados con diferentes tamaños de damero.....	185
2.2 PEV generados con diferentes contrastes de luminancia	189
2.3 Integración binocular de los PEV monoculares	193
2.4 Clasificación de pacientes RP	197
3 Neuroexcitación y apoptosis	202
4 Consideraciones	204
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	205
CAPÍTULO VII: ANEXOS	209
1 ABREVIATURAS.....	211
2 PUBLICACIONES	213
CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA	215

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad ocular de carácter degenerativo y origen congénito-hereditario, que produce una grave discapacidad visual y en muchos casos conduce a la ceguera. Los estudios electrofisiológicos son un método habitual en la exploración clínica del sistema visual humano. El electroencefalograma (EEG) refleja la actividad eléctrica cerebral espontánea y los potenciales evocados visuales (PEV) la respuesta cortical a estímulos visuales externos. Los PEV son especialmente útiles en el diagnóstico y seguimiento de la RP, permitiendo detectar actividad en la corteza visual de pacientes que no muestran respuesta con otras técnicas electrofisiológicas.

OBJETIVO

Evaluar mediante pruebas de electrofisiología cortical la función visual de una muestra de pacientes diagnosticados con RP.

PROCEDIMIENTO

El presente estudio se ha realizado en dos grupos (control y patológico) parcialmente pareados en número, sexo y edad. Los registros se realizaron siguiendo el procedimiento estandarizado por la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión. La estimulación se realizó sin dilatación pupilar, con los sujetos situados a 114.58 cm de distancia del monitor. Los estímulos, daderos con diferentes tamaños y niveles de contraste de luminancia, se presentaron a la frecuencia de 1 Hz bajo tres condiciones experimentales (monocular derecha, monocular izquierda y binocular). La ubicación de los electrodos se realizó según el sistema internacional 10-20.

RESULTADOS

Los resultados del presente estudio muestran que los datos de electrofisiología cortical registrados en pacientes RP presentan diferentes grados de alteraciones y se diferencian sustancialmente de los registrados en sujetos control. En el grupo patológico se detecta mayor número de casos con alteraciones del ritmo alfa del EEG. Los PEV registrados en estos pacientes se caracterizan por presentar morfologías mal definidas, amplitudes atenuadas y retrasos en las latencias de la P100. Esto se observa con todos los tamaños de damero y condiciones experimentales estudiadas. El análisis estadístico determina diferencias significativas entre ambos grupos y también entre los registros obtenidos en pacientes, lo que permite clasificarlos en tres subgrupos con diferentes grados de alteraciones.

CONCLUSIONES

1. Los PEV obtenidos con diferentes FED generan amplitudes y latencias de la P100 distintas para cada uno de los valores analizados.
2. En sujetos sanos, la disminución del contrastes de luminancia de los estímulos, produce atenuación de la amplitud y retraso en las latencias. Estos valores muestran cierta analogía con los obtenidos en pacientes RP.
3. Con estimulación binocular se obtienen amplitudes superiores que con monocular. La ganancia binocular se incrementa conforme lo hace la FED. Con FED altas, la ganancia es menor en pacientes RP que en sujetos sanos.
4. Los PEV son sensibles a los diferentes grados de distrofia de la retina y permiten clasificar a los pacientes en tres grupos, que se caracterizan por:
 - **RP₁** pacientes con PEV abolidos en FED altas
 - **RP₂** pacientes que no generan incremento de la amplitud binocular con FED altas
 - **RP₃** pacientes que generan amplitudes exacerbadas con FED bajas

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1 RETINOSIS PIGMENTARIA

La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad ocular de carácter degenerativo y origen congénito-hereditario, que produce una grave discapacidad visual y en muchos casos conduce a la ceguera. Se trata de una distrofia difusa de la retina, generalmente bilateral y simétrica, que se ocasiona como consecuencia de la degeneración progresiva del neuroepitelio retiniano y apoptosis de las células fotorreceptoras de la retina periférica (principalmente bastones), aunque en estadios avanzados puede afectar a los fotorreceptores de la retina central (conos) y células ganglionares, provocando ceguera en un número importante de casos ([Ferrari et al. 2011](#)).

Fue diagnosticada por primera vez a mediados del siglo XIX, el cuadro clínico fue descrito con ayuda de un oftalmoscopio por Trigt (1853) en Holanda y casi al mismo tiempo por Ruete (1854) en Leipzig (Alemania). Donders en 1857 acuñó el término "*retinitis pigmentosa*" ([Birch, 2006](#)), denominación anglófona con la cual se conoce internacionalmente dicha enfermedad, si bien este término se considera incorrecto al no concurrir una condición inflamatoria (itis), sino más bien un proceso patológico (osis).

1.1 Epidemiología

La RP es una de las patologías más frecuentes del conjunto de las retinopatías hereditarias y la causa principal de discapacidad visual asociada a distintas formas de transmisión genética: autosómico dominante (30% de casos), autosómico recesivo (20%), ligado al cromosoma X (15%), mitocondrial (5%) y esporádico (30%) (Daiger et al. 2007). La prevalencia, en diferentes países, varía entre uno de 3000 y uno de cada 7000 individuos. Las manifestaciones típicas se presentan entre la adolescencia y la madurez temprana (juventud), sin embargo se ha documentado que la edad de inicio va desde la infancia hasta la edad adulta. Generalmente no existe ninguna predilección de sexo, pero estadísticamente, los hombres se pueden ver más afectados que las mujeres debido al patrón de transmisión genética ligado al cromosoma X, que sólo se expresa en machos. Tampoco muestra ninguna especificidad étnica, pero algunas mutaciones de los genes en particular, pueden ser más frecuentes en los casos de endogamia que se dan en ciertas poblaciones aisladas o en familias con progenitores que mantienen vínculos de consanguinidad (Ferrari et al. 2011; Veltel et al. 2008; Haim, 2002; Sharma, Ehinger, 1999).

1.2 Etiología

La RP no es una enfermedad única, sino un conjunto de patologías degenerativas de la retina con diferentes etiologías. Se le han atribuido una amplia variedad de causas, pero la hipótesis más probada está basada en la presencia de mutaciones en los genes que codifican proteínas y enzimas de la retina. Se conocen más de 100 formas de RP con diferentes genotipos y fenotipos, y el resultado sobre la función visual varía entre los diferentes subtipos. Esto hace que exista una gran variabilidad entre los pacientes, incluso entre los miembros de una misma familia, en relación con la edad de inicio, evolución y gravedad de la enfermedad (Hartong et al. 2009; Shintani et al. 2009; Grover et al. 1996; Marmor, 1991; Fishman, 1978a).

La comprensión de la patogénesis es esencial para el diagnóstico diferencial y el desarrollo de las opciones terapéuticas. En las dos últimas décadas se han hecho progresos excepcionales en la identificación de los genes que causan RP y con algo más de 100 genes implicados y más de 65 identificados (tabla I-I), las principales mutaciones conocidas se han localizado en los fotorreceptores o en las células del EPR (Ferrari et al. 2011; Shintani et al. 2009; Punzo et al. 2009; Veltel et al. 2008; Hartong et al. 2006). Las mutaciones se localizan en genes que sintetizan proteínas involucradas en la fototransducción (rodopsina) o proteínas estructurales (periferina) y estas proteínas malformadas promueven la muerte celular programada (apoptosis) de los fotorreceptores. La mayoría de mutaciones afectan principalmente a los bastones de la retina periférica mientras que la retina central se mantiene relativamente intacta (Rangaswamy et al. 2010).

Tabla I-I. Clasificación de genes y loci implicados en el desarrollo de RP (actualizada oct. 2015).

Categoría nosológica	Genes mapeados e identificados	Loci mapeados (no identificados)
RP autosómica dominante	BEST1 , CA4 , CRX , FSCN2 , GUCA1B , HK1 , IMPDH1 , KLHL7 , NR2E3 , NRL , OR2W3 , PRPF3 , PRPF4 , PRPF6 , PRPF8 , PRPF31 , PRPH2 , RDH12 , RHO , ROM1 , RP1 , RP9 , RPE65 , SEMA4A , SNRNP200 , TOPORS	RP63
RP autosómica recesiva	ABCA4 , ARL6 , ARL2BP , BBS1 , BBS2 , BEST1 , C2orf71 , C8orf37 , CERKL , CLRN1 , CNGA1 , CNGB1 , CRB1 , CYP4V2 , DHDDS , DHX38 , EMC1 , EYS , FAM161A , GPR125 , HGSNAT , IDH3B , IFT140 , IFT172 , IMPG2 , KIAA1549 , KIZ , LRAT , MAK , MERTK , MVK , NEK2 , NEUROD1 , NR2E3 , NRL , PDE6A , PDE6B , PDE6G , PRCD , PROM1 , RBP3 , RGR , RHO , RLBP1 , RP1 , RP1L1 , RPE65 , SAG , SLC7A14 , SPATA7 , TTC8 , TULP1 , USH2A , ZNF408 , ZNF513	RP22 , RP29 , RP32
RP ligada al cromosoma X	OFD1 , RP2 , RPGR	RP6 , RP24 , RP34
Síndrome de Usher, autosómico recesivo	ABHD12 , CDH23 , CEP250 , CIB2 , CLRN1 , DFNB31 , GPR98 , HARS , MYO7A , PCDH15 , USH1C , USH1G , USH2A	USH1E , USH1H , USH1K

Relación tomada de RetNet™ "Retinal Information Network" <https://sph.uth.edu/RetNet/sum-dis.htm#A-genes>

La relación entre los genes, mutaciones y los hallazgos clínicos se ha vuelto cada vez más compleja y el éxito en la identificación de las causas de la enfermedad tiene cada vez más implicaciones, incluyendo una mejor comprensión de las bases biológicas de la visión y el conocimiento exhaustivo de los procesos retinopatológicos implicados (Daiger et al. 2007).

El diagnóstico genético se basa en el análisis de la segregación de haplotipos SPN “*Single Nucleotide Polymorphism*” en familias independientes (Pomares et al. 2010), pero la elevada heterogeneidad genética dificulta el conocimiento exacto de los mecanismos patogénicos causantes de la muerte de los fotorreceptores y obtener correlaciones claras entre genotipo y fenotipo, aún no es posible (Palop Larrea, Martinez-Mir, 2008; Veltel et al. 2008).

1.3 Fisiopatología y remodelación de la retina

El inicio y progresión de la enfermedad desencadenan una cascada de desórdenes en la retina, que desemboca en graves alteraciones de la percepción visual. Aunque los mecanismos fisiopatológicos no se conocen bien, la degeneración producida por esta dolencia afecta a la estructura y función de las células de la neurorretina (NR) y la consecuencia final es la apoptosis de los fotorreceptores. En modelos de roedores RP se ha observado que la muerte de fotorreceptores desencadena la pérdida permanente de la expresión de los receptores del glutamato (mGluR6 e iGluR) en las células bipolares, mientras que las células amacrinas y ganglionares conservan la capacidad de respuesta mediada por iGluR (Marc et al. 2007).

Los estudios histológicos han mostrado una pérdida de células en todas las capas retinianas (figura 1.1.1). Las mayores pérdidas de núcleos celulares se localizan en la capa nuclear externa, seguida de la capa de células ganglionares y la capa nuclear interna. La preservación de células en la capa nuclear interna y en la capa de células ganglionares, es menor en la región extramacular que en la región macular de la retina (Humayun et al. 1999; Santos et al. 1997; Stone et al. 1992).

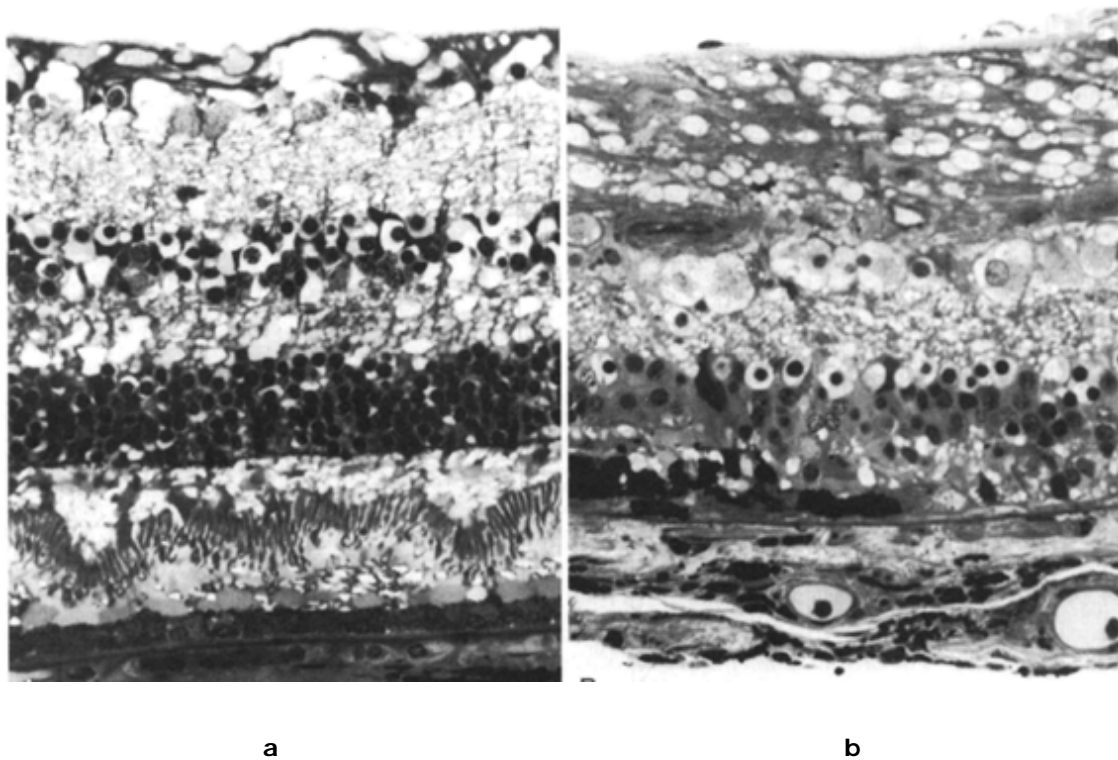


Figura 1.1.1. Micrografías de la región extramacular de la retina humana (ampliación x400). **a)** Ojo normal (varón de 71 años). Hay una sola capa de núcleos en la capa de células ganglionares, de 3 a 4 capas en la capa nuclear interna y de 5 a 6 capas en la capa nuclear externa. **b)** Ojo con RP severa (varón de 81 años). Hay una sola capa de núcleos en la capa de células ganglionares, se preservan de 2 a 3 capas en la capa nuclear interna y pérdida total de células en la capa nuclear externa. Las células del epitelio pigmentario de la retina están aplanadas y atrofiadas en algunas áreas, y agrupadas en otras. Tomado de (Humayun et al. 1999).

Durante mucho tiempo se pensó que tras la muerte de los fotorreceptores las demás células retinianas permanecían inalteradas. Sin embargo, la degeneración es seguida por una remodelación con resultados nefastos para la visión (figura 1.1.2). Tras la muerte de fotorreceptores se produce una reorganización de los circuitos retinianos con cambios en la morfología y establecimiento de nuevas sinapsis entre las células de la retina. Aparentemente, sin ninguna estructuración, se forman al azar nuevos circuitos de interconexión neuronal y se pierde la posibilidad de procesar correctamente la información visual. En el proceso de degeneración se pueden diferenciar tres fases: periodo de estrés, muerte de fotorreceptores y remodelación neuronal (Cuenca et al. 2014; Jones, Marc, 2005; Marc et al. 2003).

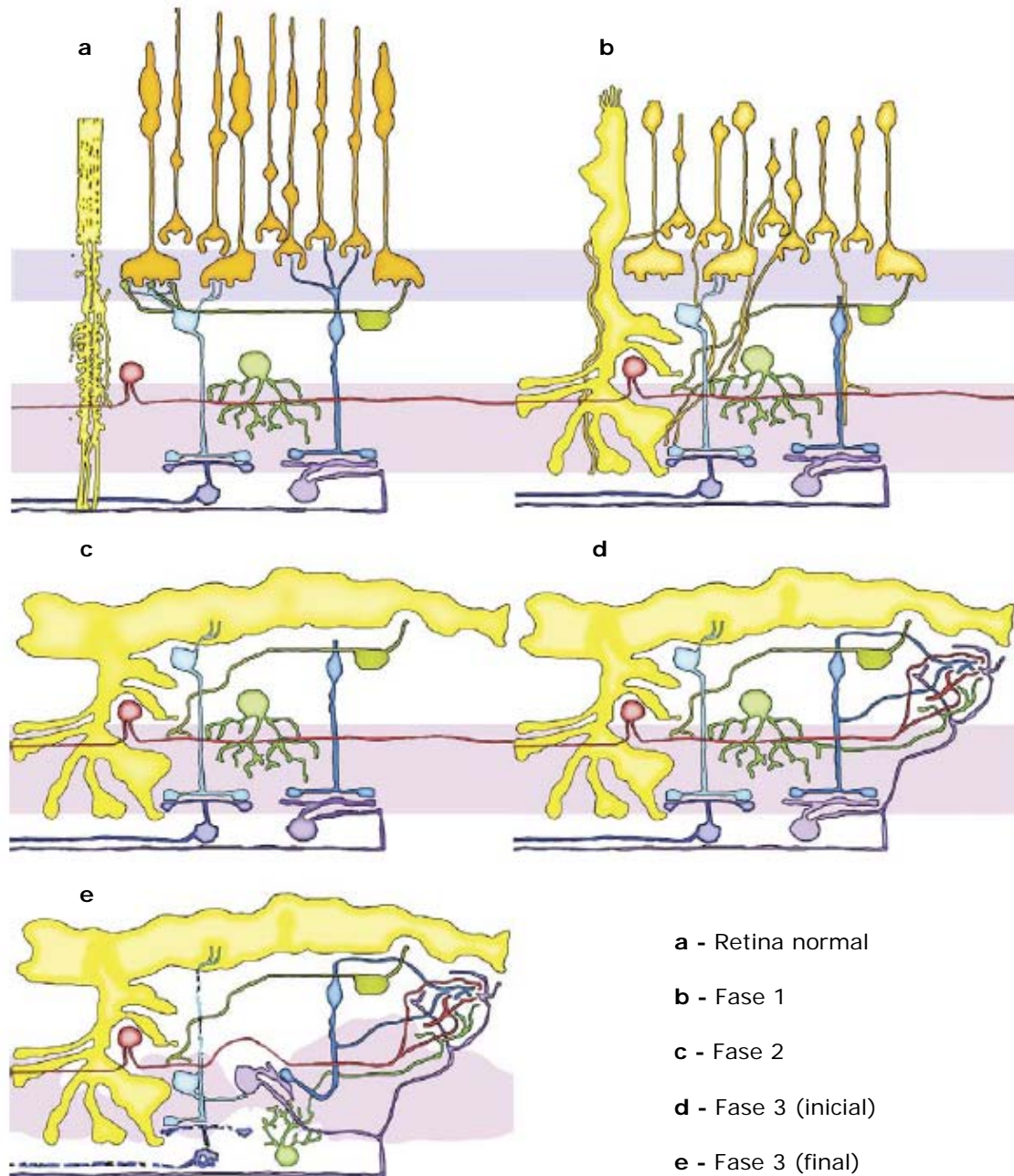


Figura 1.1.2. Representación esquemática de los diferentes estadios de degeneración y remodelación de la retina. Como consecuencia de la apoptosis de los fotorreceptores, se produce una hipertrofia de las células de Müller que invaden la capa plexiforme externa ocupando los huecos libres dejados por dichos fotorreceptores. Las células bipolares y ganglionares mandan proyecciones a la capa nuclear interna donde establecen sinapsis aberrantes. Se produce translocación de los cuerpos celulares, los somas de las células ganglionares penetran en la capa nuclear interna y las amacrinas migran a la capa de las células ganglionares. Modificado de (Jones, Marc, 2005).

Fase 1: Los fotorreceptores sufren un periodo de estrés, se observa un acortamiento de los bastones, desorganización de sus contactos sinápticos y localización anormal de la rodopsina. Durante esta fase se produce una atrofia de las dendritas de las células horizontales y bipolares que inervan a los bastones. En algunos casos se aprecia un crecimiento anormal de neuritas en estas células que se interpreta como un intento de establecer nuevas sinapsis con otros bastones, tras la muerte del bastón que inervaban.

Fase 2: Se produce la muerte gradual de los bastones conservándose agrupaciones de conos. La microglia se encarga de limpiar los residuos de células muertas y las células de Müller forman paredes fibróticas gliales en toda la retina. Durante este periodo pueden iniciarse la muerte de alguna neurona retiniana.

Fase 3: Las células neuronales mueren progresivamente y las células de Müller rellenan los espacios dejados por ellas. Se produce un adelgazamiento de la retina y las células del epitelio pigmentario migran penetrando en la retina. Las células amacrinas también se desplazan e invaden la capa de las células ganglionares.

1.4 Clínica

La retinosis pigmentaria engloba una serie de degeneraciones retinianas con un conjunto único de características clínicas. Se recoge en el capítulo VII (enfermedades del ojo y sus anexos) de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) con el código H35.5 (distrofia hereditaria de la retina) y el cuadro clínico comprende la enfermedad simple, sindrómica y sistémica. El modelo teórico de evolución (pronóstico) establece una serie de estadios con un deterioro progresivo de la función visual (tabla I-II). En la distrofia bastón-cono el primer indicio es la alteración escotópica del electroretinograma (durante esta fase aún no se observan alteraciones oftalmoscópicas), seguida de una disminución de la visión nocturna (nictalopía) ocasionada por una disfunción de los bastones y la reducción periférica del campo visual (visión en túnel) como resultado de la distrofia de los bastones. Con la progresión de la enfermedad también se altera la función de los conos (atrofia macular) y tanto la visión diurna como la agudeza visual se ven afectadas, llegando en muchos casos a

ocasionar ceguera. En la distrofia cono-bastón, al inicio se observa una disminución de la visión central (maculopatía o escotoma central). En ambos casos, la vía común de distrofia es la apoptosis de bastones y conos. Debido a la degeneración progresiva de los fotorreceptores, estos pacientes tienen dificultades para adaptarse a los cambios en los niveles de luz, necesitando más del doble de tiempo para recuperarse del estrés fotópico (Bovolenta, Cisneros, 2009; Andréasson, 2006; Gränse et al. 2004; Phelan, Bok, 2000).

Tabla I-II. Estadios de evolución de la RP.

Estadio 0	Se produce la alteración escotópica del electroretinograma. Todavía no se observan alteraciones oftalmológicas.
Estadio I	Alteración de la función de los bastones. Comienzo de la ceguera nocturna, sin alteración del campo visual.
Estadio II	Inicio de la degeneración de los bastones. Comienza a reducirse el campo visual, pero se preserva buena agudeza visual. La mayoría de los afectados son diagnosticados en este estadio.
Estadio III	Inicio de la degeneración de los conos. Comienzo de la atrofia macular y disminución progresiva de la agudeza visual.

En la entrevista clínica, los pacientes refieren una pérdida lenta y progresiva de la visión con una evolución rápida del cuadro sintomatológico y dificultades para ver en situaciones con baja iluminación. Muchos pacientes experimentan fotopsias en el campo medio de la visión periférica, adyacente a las áreas de un escotoma. Algunos las describen como pequeños destellos luminosos o parpadeos, para otros son como gruesas partículas brillantes, similares a las descritas por los pacientes con migraña oftálmica. Estos fenómenos probablemente se producen como señales aberrantes procedentes de áreas degeneradas de la retina. Suelen ser generalmente estacionarias dentro del campo visual y pueden ser continuas o episódicas. Al igual que los escotomas, las fotopsias suelen extenderse y con los años disminuyen (Shintani et al. 2009).

En algunos casos la enfermedad no sigue el curso típico y puede que algunos pacientes no se vean afectados por la pérdida progresiva del campo visual durante décadas. Sin embargo, la mayoría de pacientes finalmente desarrollan una visión en túnel ([figura 1.1.3](#)) y sólo preservan una isla residual en los campos centrales ([Gränse et al. 2004](#); [Gränse et al. 2004](#); [Grover et al. 1997](#); [Marmor, 1991](#); [Fishman, 1978b](#)).



Figura 1.1.3. Paisaje observado: **a)** Sujeto con visión normal. **b)** Paciente con retinosis pigmentaria.

Algunos pacientes manifiestan alteraciones en la percepción de los colores (discromatopsia) que puede afectar a uno o varios tipos de conos ([Holopigian et al. 2005](#)). El defecto más común es la reducción del sistema dicromático (azul-amarillo). La acianopsia es un trastorno autosómico dominante de la visión humana que se caracteriza por una deficiencia selectiva de sensibilidad espectral azul. Las personas afectadas carecen o tienen alterados los mecanismos sensoriales azul y amarillo. Este defecto podría estar causado por una deficiencia en la función y/o el número de fotorreceptores (tritaconos) afectados ([Weitz et al. 1992](#)), diferenciándose entre una incapacidad parcial de percepción al color azul (tritanomalía) o una pérdida total de sensibilidad a dicho color (tritanopía).

1.4.1 Agudeza visual

La visión debe considerarse como un continuo entre los límites inferior y superior de la función visual. Según la CIE-10 ésta se subdivide en cuatro niveles: visión normal, discapacidad visual moderada, discapacidad visual grave y ceguera.

La discapacidad visual moderada y grave se suelen agrupar bajo el término de baja visión. La mayoría de personas ciegas conservan algún resto visual que les permite la movilidad y la lectoescritura, sólo la ceguera total (anopsia) implica ausencia de visión. Dentro del rango de deterioro visual (Barraga, 1969), se pueden establecer cuatro niveles de discapacidad:

- **Discapacidad visual moderada:** Posibilidad de realizar tareas visuales similares a las que realizan las personas con visión normal, mediante el empleo de ayudas especiales e iluminación adecuada.
- **Discapacidad visual severa:** Posibilidad de realizar tareas visuales con inexactitudes, requiriendo adecuación de tiempo, ayudas y modificaciones.
- **Discapacidad visual profunda:** Dificultad para realizar tareas visuales gruesas. Imposibilidad de hacer tareas que requieren visión de detalle.
- **Ceguera:** Carencia de visión o sólo percepción de luz. Imposibilidad de realizar tareas visuales.

La agudeza visual (AV) es una medida de la capacidad del sistema visual para detectar, reconocer o resolver detalles espaciales, en un test de alto contraste y con buen nivel de iluminación (Bailey, Lovie-Kitchin, 2013). Atendiendo a los valores de AV la discapacidad visual se puede clasificar en diferentes categorías (tabla I-III).

En pacientes RP la AV cae en asociación con la reducción del campo visual. El grado de deterioro de la AV central es bastante variable y la pérdida puede presentarse a cualquier edad. Algunos pacientes preservan buena AV durante toda su vida, mientras que otros pierden la visión central, incluso a una edad temprana. En la mayoría de pacientes los dos ojos se afectan simultáneamente, sin embargo en un 20-40% de casos el deterioro de uno de los ojos es anterior al otro, con una diferencia de 5 o más años (Grover et al. 1996; Marmor, 1991).

Tabla I-III. Agudeza visual y discapacidad (clasificación).

	Snellen	decimal	logMAR
Visión normal	20/20 - 20/25	1,00 - 0,80	0,00 - 0,10
Ambliopía (visión casi normal)	20/30 - 20/50	0,67 - 0,40	0,18 - 0,40
Ambliopía (visión moderada)	20/70 - 20/100	0,29 - 0,20	0,54 - 0,70
Ceguera legal	20/200 - 20/400	0,10 - 0,05	1,00 - 1,30
Ceguera profunda	Contar dedos - movimientos mano		
Amaurosis	Algo de luz - ni la luz		

Esta clasificación es orientativa y el criterio de inclusión en cada una de las categorías varía según el autor y la legislación de cada país.

La degeneración de las células ganglionares y la pérdida de sus axones podrían contribuir al deterioro de la AV, aunque histológicamente no se han encontrado diferencias significativas en el número de células ganglionares preservadas en pacientes RP con pérdida grave o leve de AV. Esto sugiere que la deficiencia visual en RP está determinada no sólo por el grado de degeneración, sino también por la localización de escotomas dentro del área foveal ([Santos et al. 1997](#); [Stone et al. 1992](#)).

1.4.2 Oftalmoscopia

En la exploración oftalmoscópica ([figura 1.1.4](#)) se observan alteraciones pigmentarias del neuroepitelio de la retina periférica (denominadas espículas óseas debido a su similitud con la apariencia microscópica del hueso), atenuación de las arteriolas (vasos sanguíneos de la retina) y palidez cerosa del disco óptico (inicio del nervio óptico). Esto último puede indicar lesión de las células ganglionares y pérdida de axones. Los estudios morfométricos han revelado degeneración transneuronal de las células ganglionares y la consiguiente atrofia de fibras nerviosas ([Newman et al. 1987](#)).

La presencia de cambios en la pigmentación de la retina se considera como un factor común en el diagnóstico y se debe a la liberación de pigmento por las células degeneradas del EPR (Andréasson, 2006; Marc et al. 2003; Phelan, Bok, 2000; Santos et al. 1997). También se debe tener en cuenta la presencia de catarata y/o edema macular quístico (Rayapudi et al. 2013).

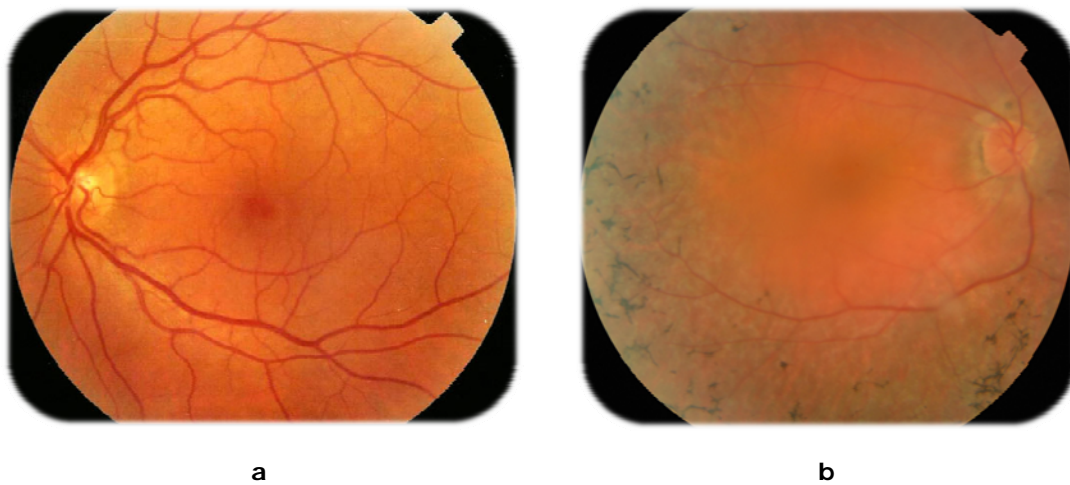


Figura 1.1.4. Fondo de ojo: **a)** Retina normal. **b)** Retina afectada con retinosis pigmentaria.

1.4.3 Pruebas electrofisiológicas

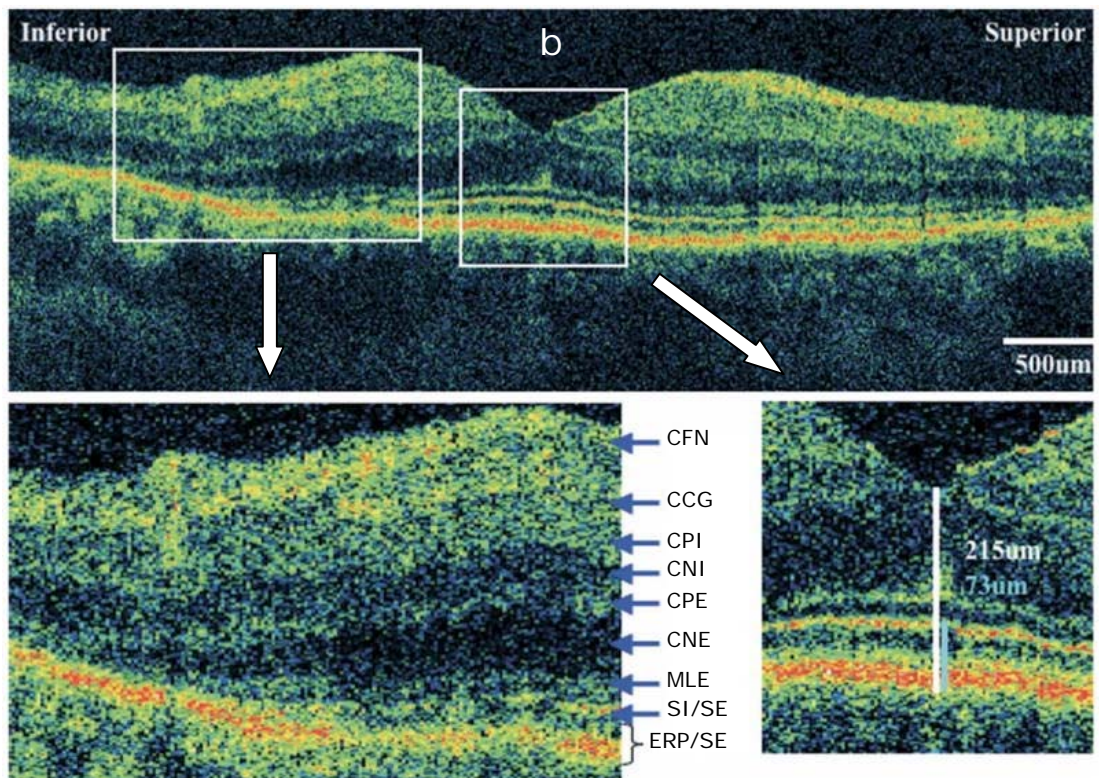
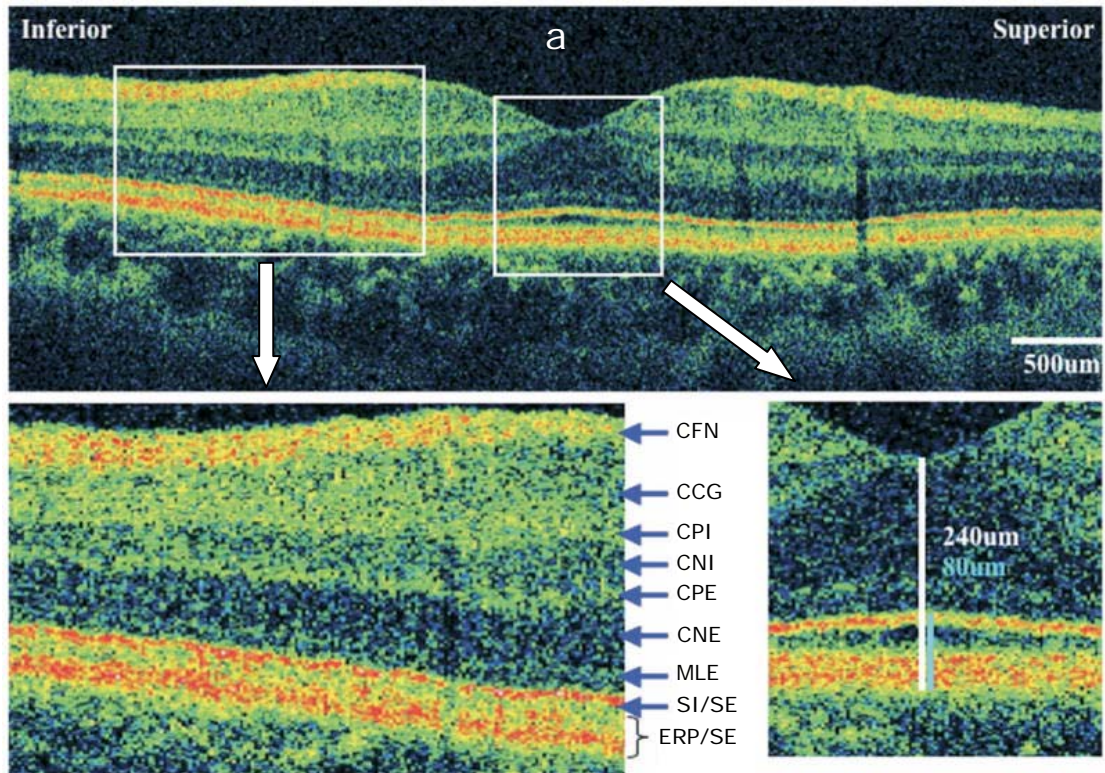
Las técnicas electrofisiológicas de apoyo, con mayor grado de sensibilidad y especificidad, para la evaluación objetiva del estado funcional de la retina y para el diagnóstico diferencial de la RP son el electroretinograma (ERG) y los potenciales evocados visuales (PEV). El ERG tipo Ganzfeld es el resultado de la suma de la actividad eléctrica de las células de la retina (Hood, 2000). Los primeros indicios se detectan con la alteración escotópica del ERG (actividad de los bastones), sin embargo durante esta fase aún no se observan alteraciones oftalmoscópicas. A medida que la enfermedad progresa el registro escotópico se vuelve anormal o queda abolido y la amplitud del ERG fotópico (actividad de los conos) disminuye (Hartong et al. 2009).

El registro de ERG con damero patrón (ERGp) se ha descrito como un método objetivo para estimar la función celular de las capas internas de la retina central, siendo el método de elección para evaluar la función de las células ganglionares de la mácula preservadas en la RP. Algunos pacientes con distrofia bastón-cono pueden tener un ERG casi indetectable, pero un ERGp normal. Sin embargo, ni los hallazgos histológicos, ni el ERGp correlacionan estrechamente con la AV. Esto se ha observado en la mayoría de pacientes con registros de ERGp abolidos o marcadamente anormales, que conservan buena AV (Robson et al. 2003; Holder, 2001). El ERG multifocal (ERGmf) es otro método objetivo para medir la función residual en la región macular de pacientes RP con pérdidas ligeras de AV. El ERGmf refleja la función de los conos y puede suministrar información sobre la pérdida funcional de los fotorreceptores centrales (Rodríguez-Ferrer et al. 2014; Sáez-Moreno et al. 2012; Hood et al. 1998).

Los registros con PEV en pacientes RP son de especial utilidad para evaluar la función visual residual. Pueden proporcionar información objetiva sobre la función macular (10° centrales), permitiendo detectar actividad en la corteza visual de pacientes que no obtienen respuesta en el ERG. Estos estudios muestran, de forma consistente, una alteración significativa en los parámetros de registro (incremento de la latencia y atenuación de la amplitud) que reflejan la distrofia retiniana de dichos pacientes (Janaky et al. 2008; Alexander et al. 2005; Holopigian et al. 2005; Gränse et al. 2004; Paranhos et al. 1999; Papathanasopoulos, Papakostopoulos, 1994).

1.4.4 Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (TCO) es una prueba de imagen no invasiva que permiten explorar la citoarquitectura retiniana en vivo. Utiliza una técnica de imagen tomográfica óptica interferométrica, con una penetración aproximada de 2-3 mm en el tejido y una resolución axial y lateral de escala micrométrica, que permite tomar micrografías de la sección transversal de la retina. Mediante esta técnica es posible observar cambios estructurales en las diferentes capas retinianas (figura 1.1.5) y cuantificar la pérdida de fotorreceptores en pacientes RP (Rangaswamy et al. 2010; Witkin et al. 2006).



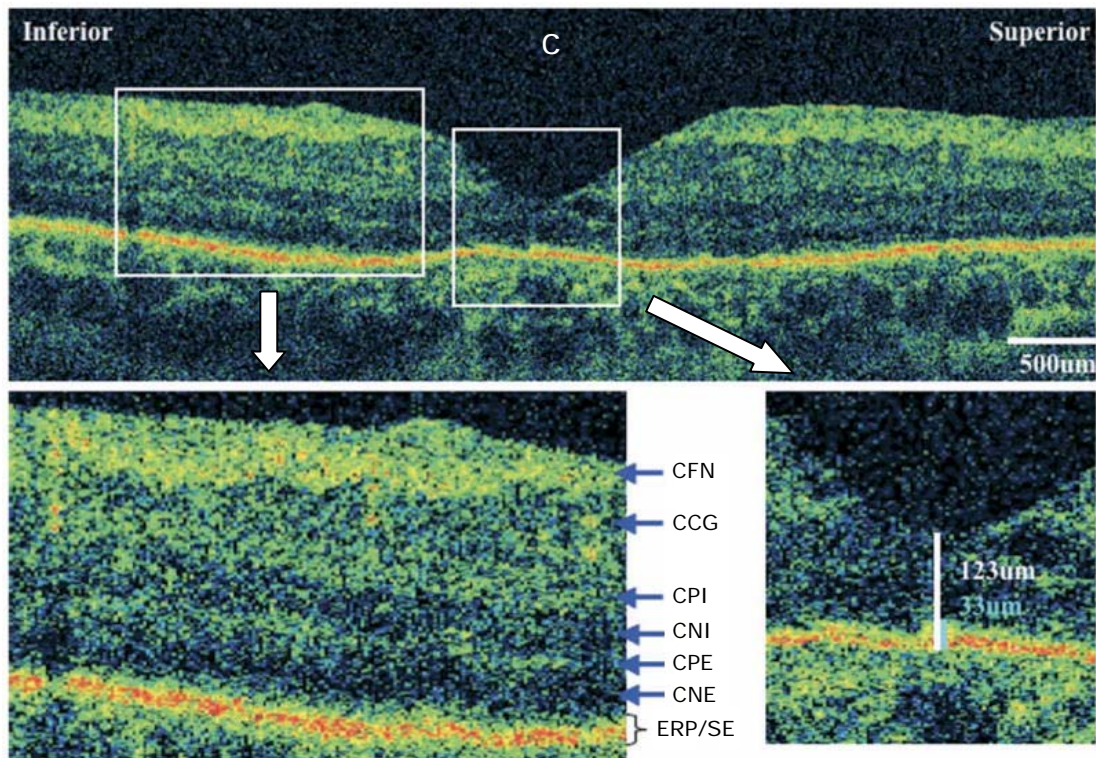


Figura 1.1.5. Tomografía de coherencia óptica de ultra resolución. Imágenes maculares del ojo con barrido vertical de 6 mm, (izquierda) mácula extrafoveal, (derecha) fóvea: **a)** Normal. **b)** RP con AV normal (20/20). **c)** RP con AV disminuida (20/70). En ambos casos de RP se observa adelgazamiento de la capa nuclear externa y pérdidas de la membrana limitante externa y de fotorreceptores en áreas extrafoveales, en el caso más grave estas alteraciones alcanzan a la fóvea. Nomenclatura: capa de fibras nerviosas de la retina (CFN), capa de células ganglionares (CCG), capa plexiforme interna (CPI), capa nuclear interna (CNI), capa plexiforme externa (CPE), capa nuclear externa (CNE), membrana limitante externa (MLE), unión de los segmentos interno y externo de los fotorreceptores (SI/SE); complejo epitelio pigmentario de la retina/segmento externo de los fotorreceptores (EPR/SE). Modificado de (Witkin et al. 2006).

1.5 Tratamiento

Existen pocas evidencias que avalen beneficios en los diferentes tratamientos propuestos para la RP. En la actualidad, no hay ningún tratamiento eficaz para esta patología, con la excepción de la amaurosis congénita de Leber (LCA2), enfermedad causada por la mutación del gen RPE65 y que actualmente está en fase de ensayos clínicos para posibles terapias genéticas con adenovirus, mediante la inoculación de un virus modificado detrás de la retina que incorpora el gen alterado (Pearson et al. 2012).

Históricamente se han propuesto diferentes terapias para la RP con escasa evidencia científica, como suplementos nutricionales, reducción de la exposición a la luz, extracción de cataratas o administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica. Los resultados de recuperación en las amplitudes del campo visual y del ERG después de un año de tratamiento con vitamina A y/o ácido docosahexaenoico (DHA) “*Docosa Hexaenoic Acid*” y la mejoría en la agudeza visual a los cinco años de seguimiento, no muestran un beneficio clínico y estadísticamente significativo (Rayapudi et al. 2013; Palop Larrea, Martinez-Mir, 2008),

Los avances en la comprensión de la fisiopatología de la RP están creando nuevas oportunidades para el tratamiento de esta afección ocular. Se está investigando en terapia génica, trasplante del epitelio pigmentario de la retina y de fotorreceptores o células troncales, dispositivos electrónicos para estimular directamente a la retina, al nervio óptico o la corteza visual. Algunas terapias experimentales actuales, como la autorregeneración mediante poblaciones de células endógenas, el trasplante de células madre pluripotenciales precursoras de fotorreceptores o la implantación de prótesis visuales (figura 1.1.6), se basan en la premisa de que algunas neuronas de la retina interna se conservan después de la muerte de los fotorreceptores (Jayakody et al. 2015; Stronks, Dagnelie, 2014; Pearson et al. 2014; Shintani et al. 2009; Palop Larrea, Martinez-Mir, 2008; Hartong et al. 2006; Chow et al. 2004; Santos et al. 1997). Otros estudios trabajan sobre el desarrollo in vitro (cultivos 3D) de neuroretinas a partir de células madre embrionarias y terapias de trasplante (Tanaka et al. 2015; Assawachananont et al. 2014; Eiraku et al. 2011). Sin embargo, a pesar de los progresos logrados en la investigación con animales, la reversión de la enfermedad mediante estas terapias sigue siendo frustrantemente difícil de alcanzar en humanos.

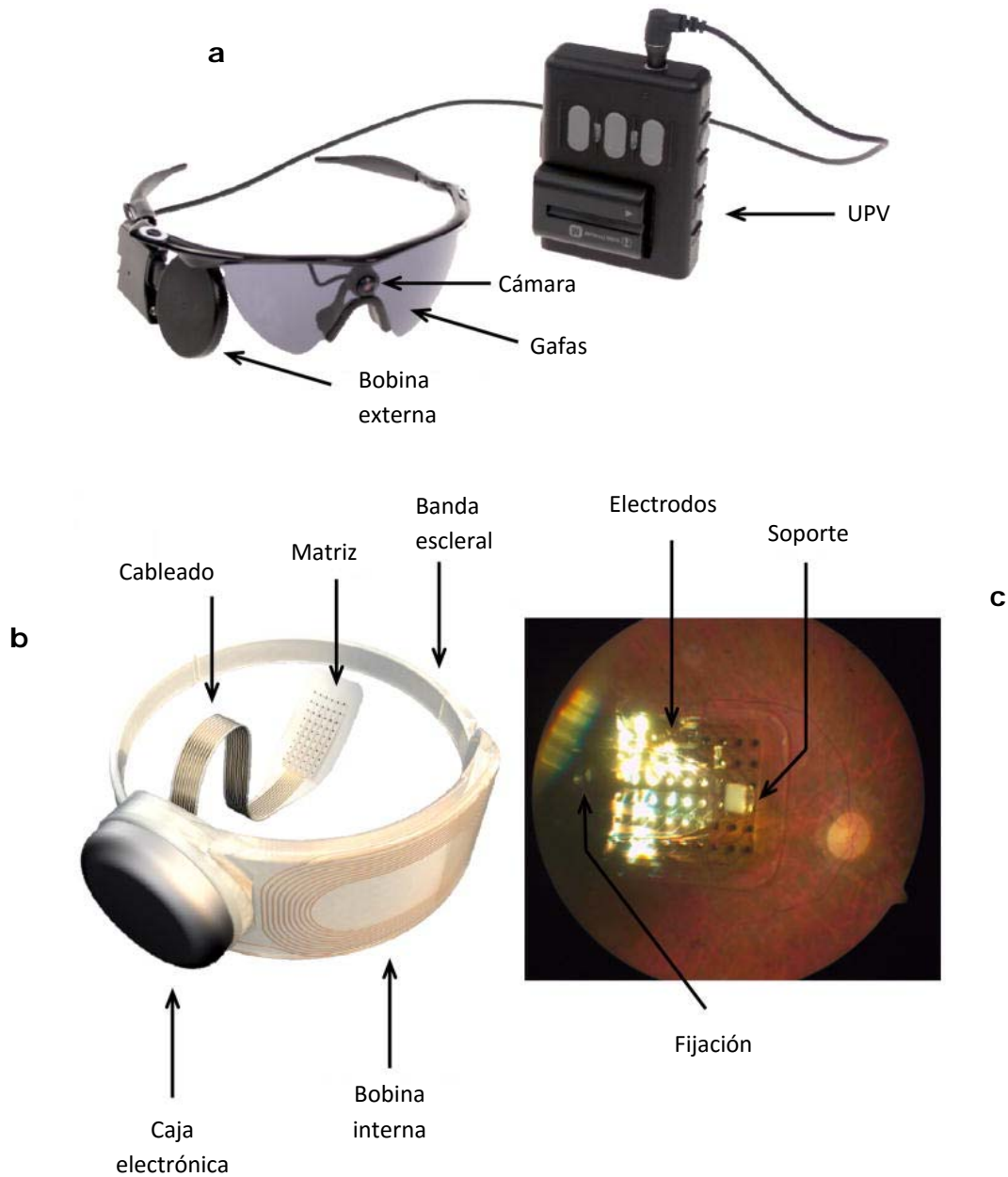


Figura 1.1.6. Prótesis de retina Argus II (Second Sight Medical Products, Inc., Sylmar, CA).

a) Partes externas del sistema. Se muestran las gafas con la cámara y la bobina externa de radiofrecuencia (RF) y la unidad de procesamiento de vídeo (UPV). **b)** Partes internas del sistema de prótesis. Se muestra la matriz de electrodos (6x10), la caja electrónica y la bobina subconjuntival de RF (el enlace de RF entre la bobina externa e interna permite la transmisión de la información para la estimulación y la energía eléctrica de alimentación). **c)** Fotografía de fondo de ojo con la matriz de electrodos implantada en la región macular. Modificado de (Stronks, Dagnelie, 2014).

2 NEUROBIOLOGÍA DEL SISTEMA VISUAL

El sistema nervioso central (SNC), como órgano de control y regulación de los complejos procesos y sistemas que hacen posible la existencia consciente, desde siempre ha despertado el interés de todas las ciencias relacionadas con la vida. La neurociencia, desde su vertiente interdisciplinar, estudia y trata de comprender los mecanismos que sustentan las principales funciones cerebrales.

El sistema visual (SV) es una de las vías sensitivas mejor estudiada, ésta ofrece unas ventajas exploratorias no presentes en otros sistemas sensoriales. Las bases anatomofuncionales se han establecido históricamente mediante vivisecciones de criminales, piezas anatómicas procedentes de reos ajusticiados, investigaciones con animales de experimentación (peces, aves, gatos, perros y monos), experimentos programados durante intervenciones quirúrgicas y estudios anatomopatológicos practicados en cadáveres humanos.

Los trabajos pioneros de Ramón y Cajal sobre histología de la vía óptica, contribuyeron a sentar las bases sobre el conocimiento de la estructura y conexiones de las neuronas (teoría neuronal) y los estudios de Kuffler sobre las células ganglionares de la retina y los de Hubel y Wiesel sobre las neuronas de la corteza visual, convirtieron al receptor fotocromático de la retina en una importante vía de acceso a la exploración de las funciones cerebrales (Hubel, Wiesel, 1962; Kuffler, 1953; Ramón y Cajal, 1907). En la actualidad, las técnicas no invasivas (neuroimagen y electrofisiología) permiten contrastar y ampliar estos estudios mediante investigaciones en seres humanos vivos, manteniendo unos principios éticos básicos.

2.1 Referencias históricas

La ciencia es un proceso interminable en constante revisión, todo lo hecho por el hombre está sujeto a sus propias limitaciones y a las limitaciones propias de su época. Los primeros tratados sobre la vía óptica, aunque incompletos y profusos en sesgos y errores, han permitido avanzar en el conocimiento del SV.

Hesy-Ra (3000 a.C.) fue el primer oftalmólogo del que se tiene constancia, practicó la medicina faraónica durante la denominada época de la cultura arcaica, regida por el pensamiento mágico-religioso, de escaso contenido teórico, pero con importantes observaciones empíricas. El código de Hammurabi (1800 a.C.), en sus inscripciones grabadas en una estela de diorita, incluye algunos preceptos médicos relacionados con el tratamiento de los ojos, la lista de remedios está copiosamente mezclada con hechizos y conjuros. El papiro de Ebers, redactado por los egipcios unos 1550 años a.C., recoge importantes aportaciones al estudio de la vía visual, con algunas referencias sobre las afecciones oculares y los remedios para su tratamiento (García-Albea, 1999; Cunha, 1949).

Las primeras teorías sobre la percepción visual se formaron en la Grecia clásica, Pitágoras (570-496 a.C.) pensaba que la luz emanaba del ojo y al chocar con los cuerpos se producía la percepción de estos. Para Platón (427-347 a.C.) la visión es la acción combinada de los efluvios interiores (luz emitida por el ojo) y la luz emanada de los objetos “*eidolon*, gr. *εἶδωλον* (imagen)”. Aristóteles (384-322 a.C.) defiende que la luz es la cualidad que hace posible la visión, la cual define como “*la recepción pasiva por el ojo de una acción que se origina en los objetos*” (Koelbing, 1988).

Las palabras pronunciadas por Jesucristo durante el Sermón del Monte “*la lámpara de tu cuerpo son tus ojos; si tus ojos están sanos, todo tu cuerpo estará iluminado; pero si están enfermos, tu cuerpo estará oscuro*” (Mateo 6, 22-23) denotan la importancia que, en tiempos del emperador romano Tiberio (42 a.C.-37 d.C.), se daba a los órganos visuales. Entre finales del siglo I y principios del II, Rufo de Éfeso (80-150) médico anatomista griego, observó que los nervios ópticos se entrecruzan formando una X “*khí*, gr. *χί* (22ª letra del alfabeto griego)” y denominó quiasma “*khiasma*, gr. *χίασμα* (aspa)” a la decusación formada por dichos nervios. El término se introdujo en Anatomía en 1847 y en Genética en 1911. Ya avanzado el siglo II, Galeno (129-200) describe los nervios ópticos como canales neumáticos que transportan sensaciones desde los ojos al cerebro y afirma que estos canales comunican cada ojo con el correspondiente vestíbulo cerebral (Plaza-Rivas, 2008; Haak, Horstmanshoff, 2006; Hernández-González et al. 2002).

Los manuscritos árabes contienen las ilustraciones más antiguas del ojo, quiasma y cerebro conservadas hasta la fecha (figuras 1.2.1 y 1.2.2). El médico árabe Abu Zayd Hunayn ibn Ishaq (809-873) recoge los conocimientos galénicos haciendo especial hincapié en la descripción del globo ocular. En el siglo XII, el médico andalusí Averroes (1126-1198) describe la estructura del ojo e introduce un nuevo concepto sobre la función ocular *"las formas de los objetos visibles se transmiten desde el aire a los medios transparentes del ojo y pasan a través de ellos hasta llegar a la retina"*. Fue el primero en sospechar que la retina era el órgano receptor de la luz, descartando el papel fotorreceptor que el galenismo otorgaba al cristalino (Koelbing, 1972; Eastwood, 1969).

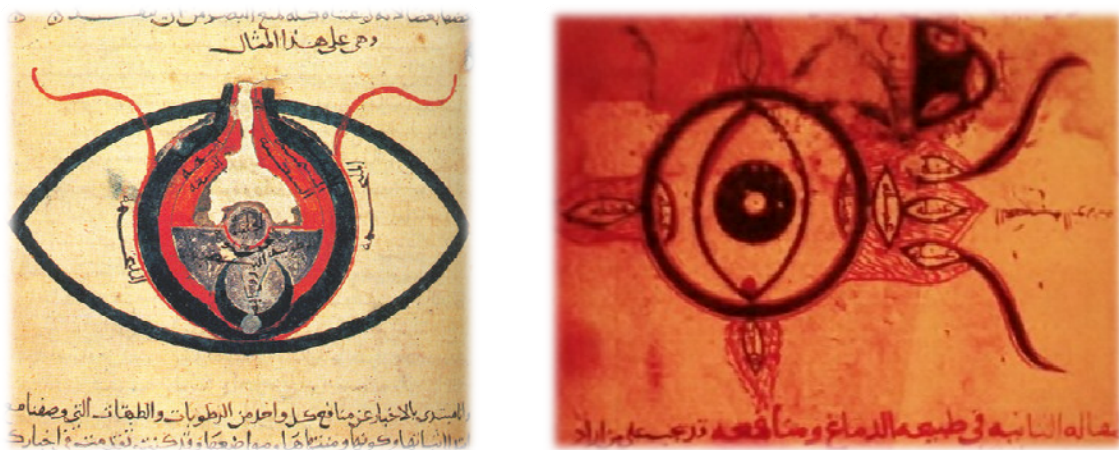


Figura 1.2.1. Grabados árabes del globo ocular.

Maimónides (1135-1204), médico andalusí de origen hebreo, presentó una anatomía más elaborada de los ojos y aportó un conocimiento detallado acerca de los trastornos oculares. Propuso, de forma similar al concepto moderno, que el humor cristalino se nutre del humor vítreo a través de ósmosis y que el vítreo recibe su alimento de la túnica de la retina (Rosner, 1974). La mayoría de términos actuales de anatomía ocular provienen de palabras latinas procedentes de las traducciones medievales de los libros árabes de oftalmología.

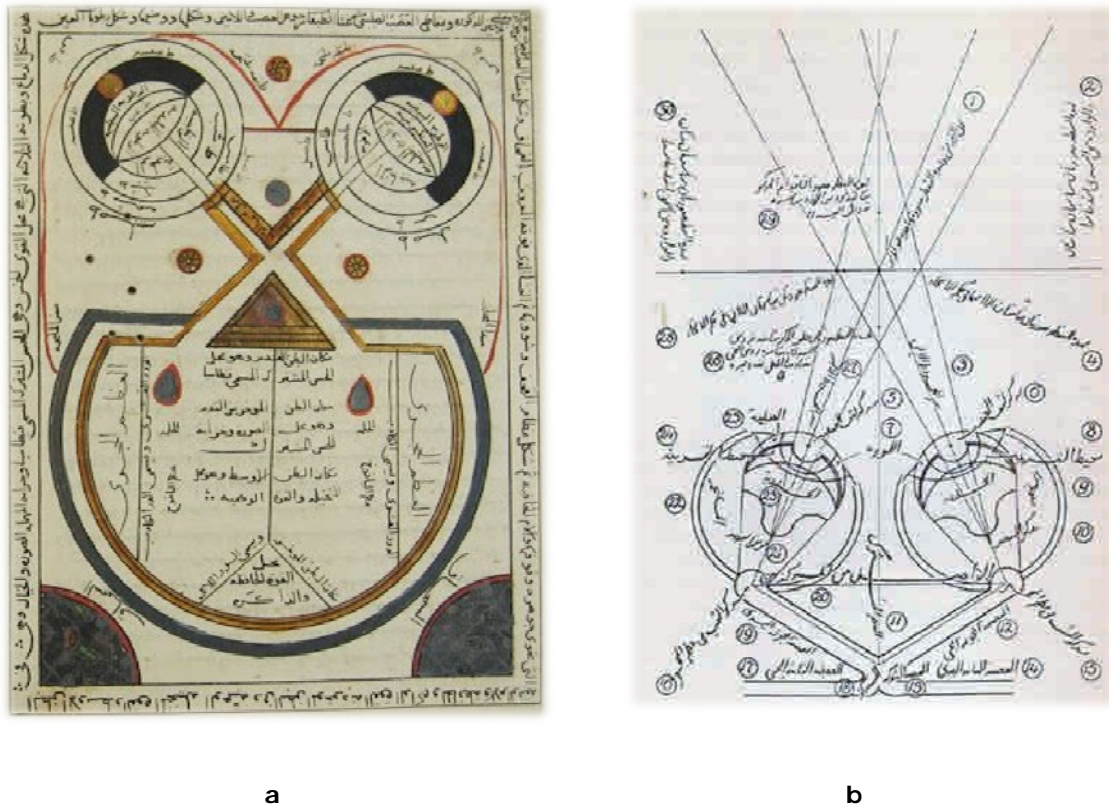


Figura 1.2.2. Diagramas de la vía óptica: **a)** Copia tomada del libro de oftalmología del sirio Khalifah Ibn Abi Al-Mahasin (1266), en ella se muestran los nervios ópticos inervando al cristalino y el quiasma con todas sus fibras entrecruzadas. **b)** Representación del campo visual, los globos oculares y el quiasma óptico.

En la época renacentista la medicina tomó un carácter más científico y racional, basado en la observación. La anatomía del ojo humano y de la vía óptica fue estudiada y representada fielmente en numerosos dibujos (figuras 1.2.3 y 1.2.4). Leonardo da Vinci (1452-1519) consideraba que “el ojo es la ventana del alma y el órgano más importante de todos los sentidos”. Según el concepto dominante en aquella época, era en el cristalino donde se llevaba a cabo la visión, por lo que lo representó en el centro del ojo. Sin embargo, acertó al representar el cruzamiento de los nervios en el quiasma óptico, estos nervios craneales no entraban en los ventrículos, como se mostraba en las ilustraciones tradicionales, sino que atravesaban el tejido cerebral circundante (Santos-Bueso et al. 2013; Eastwood, 1986).

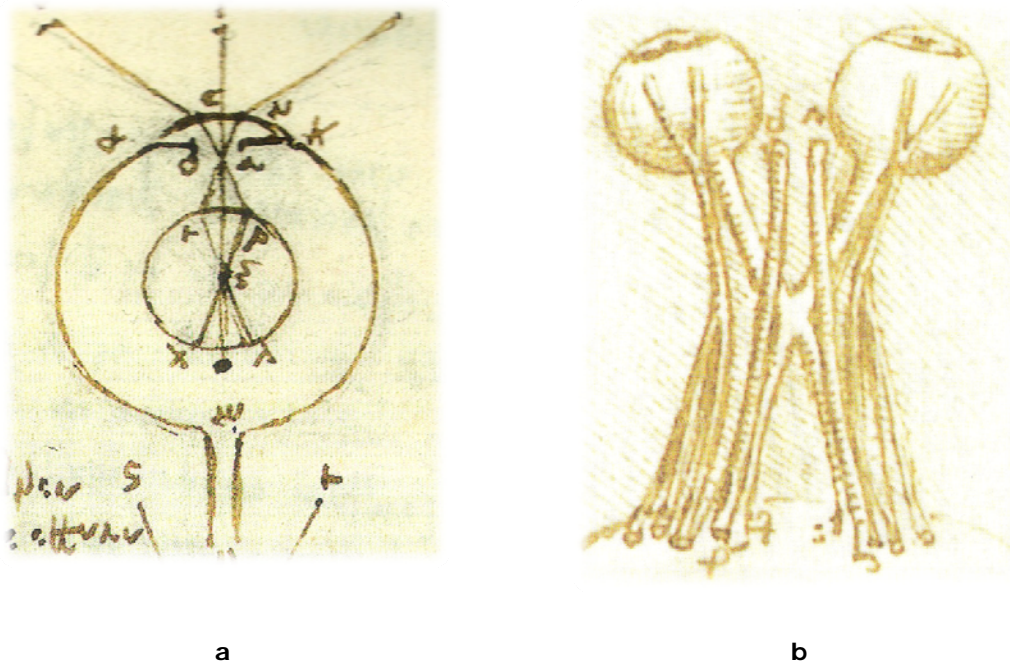


Figura 1.2.3. Grabados de Leonardo da Vinci sobre anatomía humana: **a)** Diagrama del globo ocular, donde se representa al cristalino como parte central de la percepción visual. **b)** Ilustración de los globos oculares y las vías visuales anteriores (proyecciones retinogénicas).

En 1555, como consecuencia de la insistencia en la evidencia reproducible, sobresalen los trabajos del anatomista belga Andreas Vesalius (1514–1564), basados en cuidadosas disecciones de cuerpos humanos. Sus discípulos Volcher Coiter (1534–1576) y Gabriel Falopio (1537–1562) demostraron que el nervio óptico está compuesto por múltiples fibras e indicaron que el humor acuoso se podía regenerar a sí mismo. Felix Platter (1536–1614) fue el primer médico renacentista en atribuir propiedades sensoriales a la retina y una función meramente óptica al cristalino. Describió la sintomatología del desprendimiento del vítreo posterior y un caso de ceguera debido a la compresión de los nervios ópticos por un tumor craneal (tuberculoma). Estudió la catarata y su tratamiento, percatándose de que el trabajo cerca del fuego (por ejemplo alquimistas) con el tiempo puede producir catarata. A principios del siglo XVII Johannes Kepler (1571–1630), influenciado por los trabajos de Platter, publicó sus razonamientos para atribuir a la retina un papel esencial en la percepción óptica. El descubrimiento por Kepler de la trayectoria de la luz en el ojo, hizo posible explicar los

fenómenos físicos de agudeza visual central, campo visual, adaptación a la oscuridad y los errores de refracción (Mark, 2009; Koelbing, 1990; Jaeger, 1986).

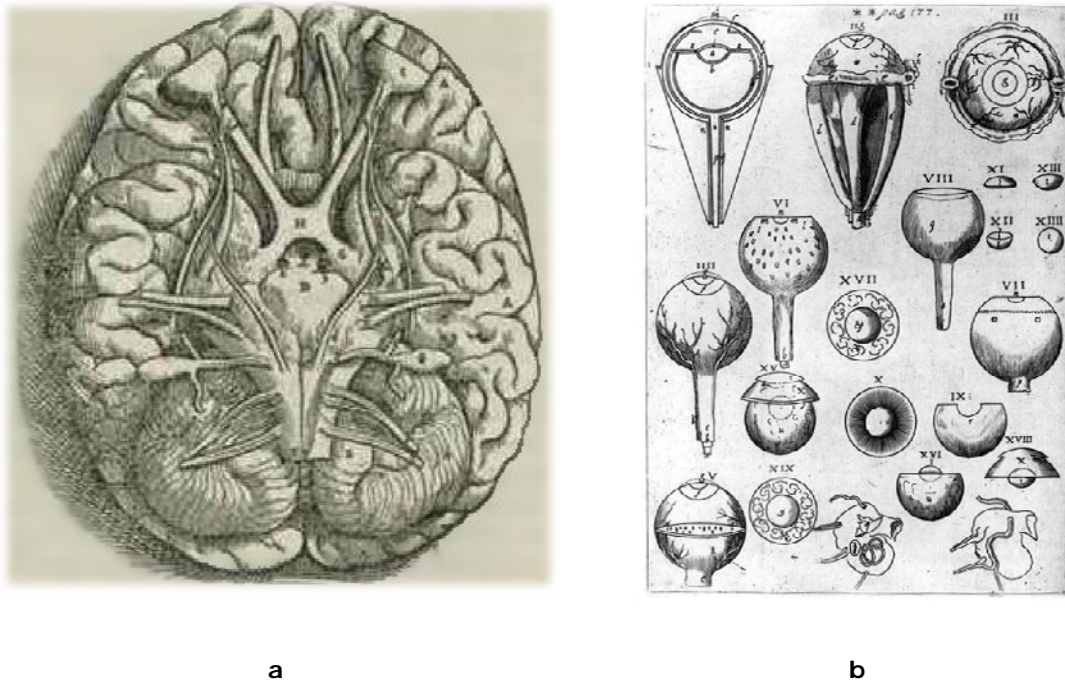


Figura 1.2.4. Ilustraciones anatómicas del cerebro y ojo humano: **a)** Base del encéfalo, publicada en 1543 por Vesalius en su obra *“De Humani Corporis Fabrica Libri Septem”*, donde se muestran los globos oculares seccionados y las aferencias visuales (nervios ópticos, quiasma y cintillas ópticas). **b)** Representaciones del ojo publicadas en 1604 en la obra de Kepler *“Astronomiae Pars Optica”*, la figura de la esquina superior izquierda fue realizada por Félix Platter.

Thomas Young (1773-1829) descubrió como cambia la curvatura del cristalino para enfocar objetos a diferentes distancias y estableció con notable precisión los límites del campo visual. La invención del oftalmoscopio en 1851 por Herman von Helmholtz (1821-1894) permitió visualizar el fondo del ojo, en esta década Helmholtz ofreció la primera teoría plausible de la acomodación, pero la anatomía del músculo ciliar ya era bien conocida. Este mérito se le atribuye a Ernst Brücke (1819-1892) y a William Bowman (1816-1892), que publicaron de forma independiente sus observaciones sobre dicho músculo en la década de 1840 (Harper, 2014; Snead et al. 1992).

Con los avances producidos en los procedimientos histológicos, la microscopía y las técnicas de tinción, a finales del siglo XIX Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) demostró que, en el hombre, una parte de las fibras de cada nervio óptico se cruzan y la otra sigue en el mismo lado en que se originaron (figura 1.2.5). Propuso que la decusación de las vías ópticas es esencial para que la percepción mental pueda unificarse y se corresponda con la realidad exterior “la imagen aportada por el ojo derecho encuentra continuación con la aportada por el izquierdo” (Ramón y Cajal, 1898).

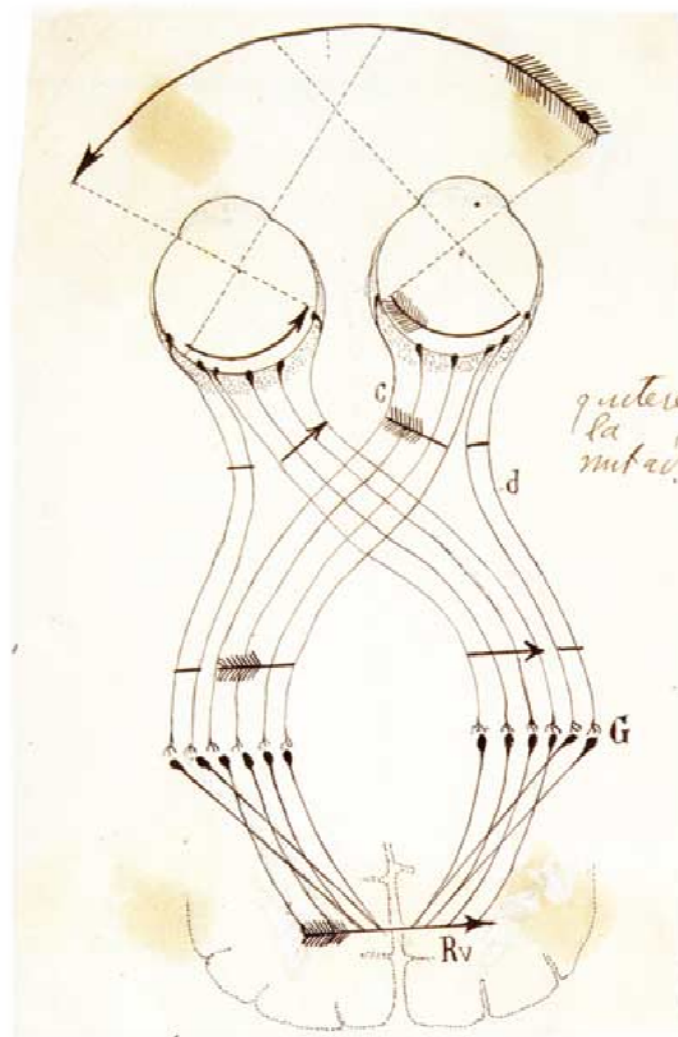


Figura 1.2.5. Grabado de Ramón y Cajal donde se muestra como se forma la imagen mental por síntesis de las dos representaciones del objeto propagadas a través de ambos nervios ópticos: **c** fascículo óptico cruzado, **d** fascículo ipsilateral, **G** núcleo geniculado lateral, **Rv** área visual del cerebro, con la formación de la proyección mental.

2.2 Desarrollo embrionario

Con la fecundación se inicia un proceso (embriogénesis) que culminará, si todo va bien, en un nuevo ser dotado de vida independiente (algo más de 30 elementos, distribuidos en diferentes proporciones y complejamente organizados). Durante el estadio de gastrulación las células del interior de la mórula comienzan a migrar hacia el exterior, dando lugar a la blástula que aparece aproximadamente a la tercera semana de embarazo, donde ya pueden diferenciarse las distintas capas: ectoblasto, mesoblasto y endoblasto, que derivarán respectivamente en el ectodermo, mesodermo y endodermo. El ectodermo dará origen al SNC y la piel, el mesodermo originará los tejidos conectivos, sistema esquelético-muscular y sistema cardiovascular y el endodermo dará lugar al tubo digestivo, hígado y tracto respiratorio (Valdés-Valdés et al. 2010b; Valdés-Valdés et al. 2010a; Gardner, 2001).

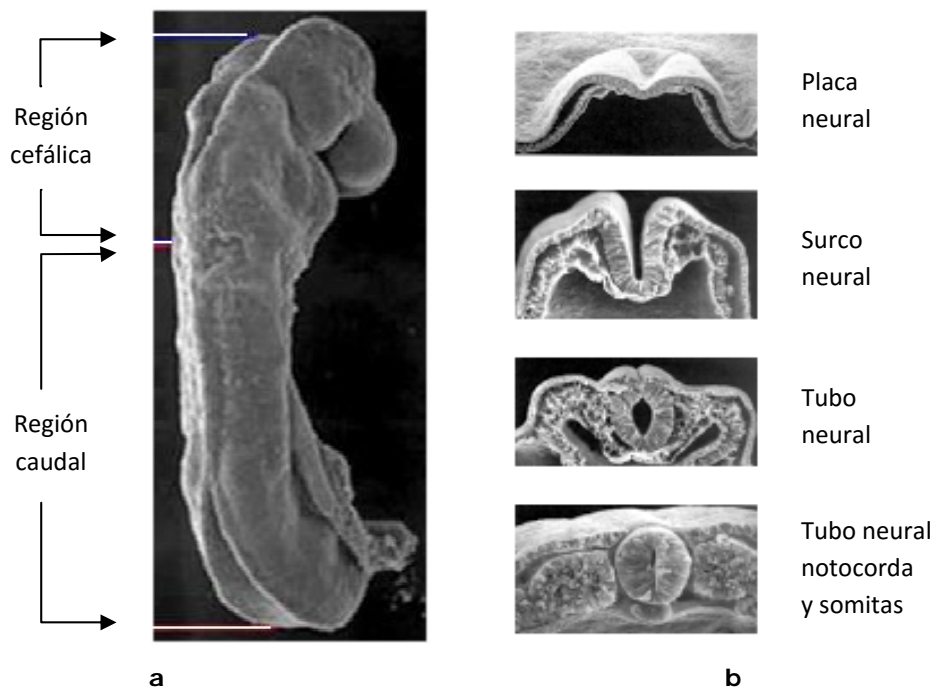


Figura 1.2.6. Micrografías de embrión: **a)** Vista dorsal de un embrión en periodo somítico (22 días aproximadamente). **b)** Corte transversal donde se muestra la secuencia de cambios morfológicos entre los estadios de placa neural y tubo neural: después de la inducción la placa neural se dobla y se eleva para formar el pliegue neural, posteriormente los bordes se juntan y fusionan formando el tubo neural.

Los primeros indicios del SNC son la línea primitiva y el nódulo de Hensen, que surgen sobre la placa neural, la cual por un proceso de inducción se pliega dando origen al surco neural. Éste se invagina formando las crestas neurales y por último se cierra para constituir el tubo neural (figura 1.2.6). La inducción ocurre en todo el proceso del desarrollo según un patrón espacio-temporal, actuando como tejido inductor el mesodermo (notocorda). El interior del tubo neural se divide en cuatro porciones, dos ventrales denominadas placas basales (motoras eferentes) y dos dorsales conocidas como placas alares (sensitivas aferentes), las porciones ventral y dorsal están separadas por el surco de His en la columna y el surco de Monro en el encéfalo (Valdés-Valdés et al. 2010c; Greene, Copp, 2009; Sarnat, 1999).

Poco después, se van formando divisiones a lo largo del eje antero-posterior del tubo neural (figura 1.2.7). La región caudal dará origen a la médula espinal y la cefálica constituirá el encéfalo, inicialmente formado por tres vesículas primarias:

- Rombencéfalo (cerebro posterior)
- Mesencéfalo (cerebro medio)
- Prosencéfalo (cerebro anterior)

El rombencéfalo se divide en metencéfalo y mielencéfalo: el metencéfalo dará lugar a la protuberancia y al cerebelo y del mielencéfalo derivará el bulbo raquídeo. El mesencéfalo no se divide, de él se forman los pedúnculos cerebrales, los tubérculos cuadrigéminos y el acueducto de Silvio: las fibras eferentes de la placa basal inervarán los músculos del ojo (nervios oculomotor y troclear) y el esfínter de la pupila; los tubérculos cuadrigéminos inferiores funcionarán como centros sinápticos de relevo para los reflejos auditivos y los tubérculos cuadrigéminos superiores como centros de correlación y de reflejos para los estímulos visuales. El prosencéfalo se divide en diencefalo y telencefalo: las vesículas telencefálicas, de las cuales derivarán los hemisferios cerebrales, crecen hasta cubrir el diencefalo, formando la corteza cerebral, ganglios basales, formación del hipocampo, núcleo amigdalino y bulbo olfatorio; del diencefalo se originará la hipófisis, tálamo, hipotálamo, epitálamo, retina, nervios y cintillas ópticas (Yamaguchi, Miura, 2013; Valdés-Valdés et al. 2010c; Altmann, Brivanlou, 2001).

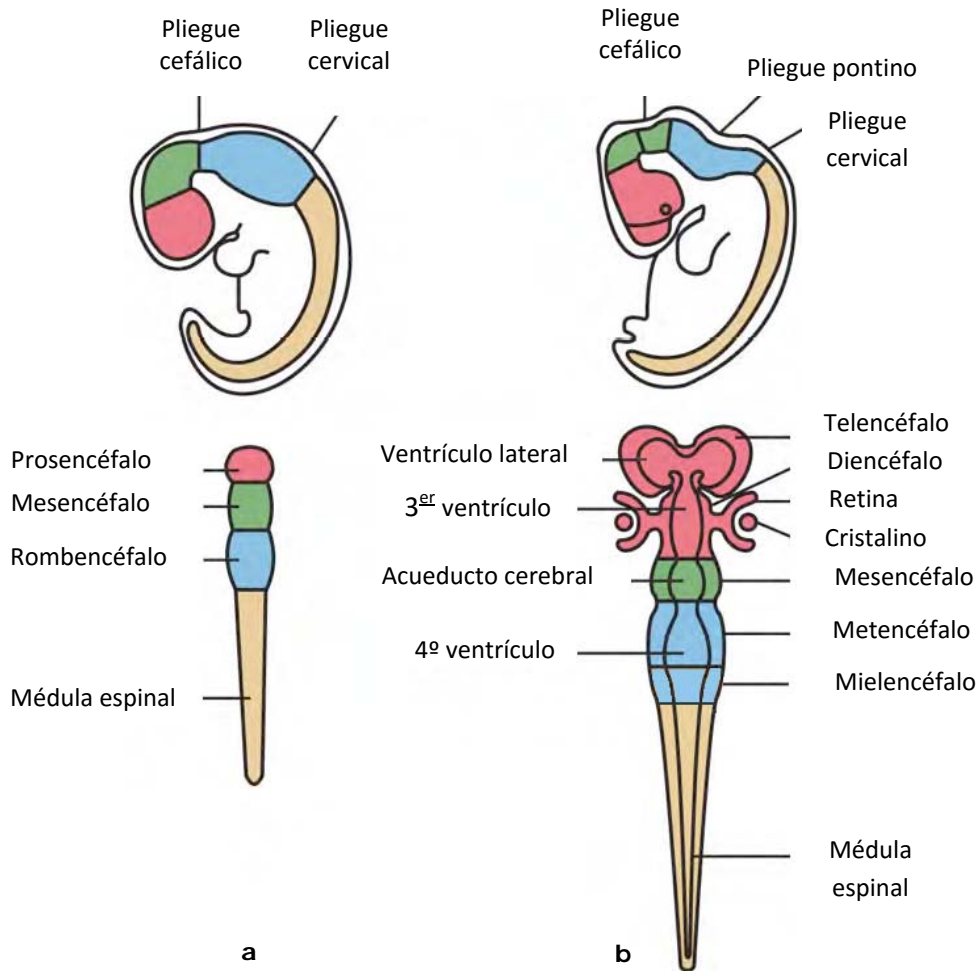


Figura 1.2.7. Representación anatómica de embrión humano (vista dorsal y lateral): **a)** periodo triventricular. **b)** etapa pentaventricular, donde se muestran los primeros estadios en el desarrollo de los órganos visuales.

2.2.1 Formación de los órganos visuales

A partir de la cuarta semana de gestación se inicia el periodo de organogénesis, durante esta etapa las células de las tres capas primarias (ectodermo, mesodermo y endodermo) se combinan entre sí para dar origen a los diferentes órganos del cuerpo. El ojo se desarrolla como una extensión del cerebro anterior y requiere la intervención de dos de las tres capas embrionarias (mesodermo y ectodermo superficial y neural) (Rembold et al. 2006), el endodermo no participa en dicha formación (tabla I-IV).

Al inicio del periodo somítico, a partir de la placa neural, comienzan a formarse las diferentes estructuras oculares. La primera manifestación se observa alrededor de los 22 días de vida, en forma de dos surcos poco profundos a cada lado del cerebro anterior (figura 1.2.7). La vesícula óptica primaria se forma como evaginación lateral de la pared neuroectodérmica y se conecta al diencéfalo a través del pedúnculo óptico. A consecuencia de su crecimiento, la vesícula óptica primaria se invagina y forma el cáliz óptico o vesícula óptica secundaria, en la cual tiene su origen la retina. Delante de la vesícula óptica primaria se forma la placoda óptica, de derivación ectodérmica, de donde se originará el esbozo del cristalino (figura 1.2.8). Estas dos vesículas poco a poco se van aproximando hacia las porciones laterales del ectodermo superficial, donde se van diferenciando para formar la cornea y el cristalino (Valdés-Valdés et al. 2010d; Greene, Copp, 2009; Martínez-Morales et al. 2004; Spemann, Mangold, 2001).

Tabla I-IV. Estructuras oculares derivadas de las diferentes capas embrionarias

Del ectodermo neural:

- Cuerpo vítreo
- Epitelio del iris
- Cuerpo ciliar
- Retina
- Esfínter y componente dilatador del músculo pupilar
- Nervio óptico
- Nervios craneales que inervan ojo y órbita

Del ectodermo superficial:

- Cristalino
- Epitelio de la córnea
- Conjuntiva
- Lacrimal y sistema de drenaje
- Cuerpo vítreo (porción externa)

Del mesodermo:

- Cuerpo vítreo (porción central)
- Esclerótica
- Endotelio corneal
- Sustancia propia de la conjuntiva
- Iris
- Cuerpo ciliar
- Coroides
- Musculatura extrínseca
- Párpados (excepto epitelio)
- Vainas del cuerpo óptico
- Tejido conectivo y vasos sanguíneos del ojo
- Órbitas óseas

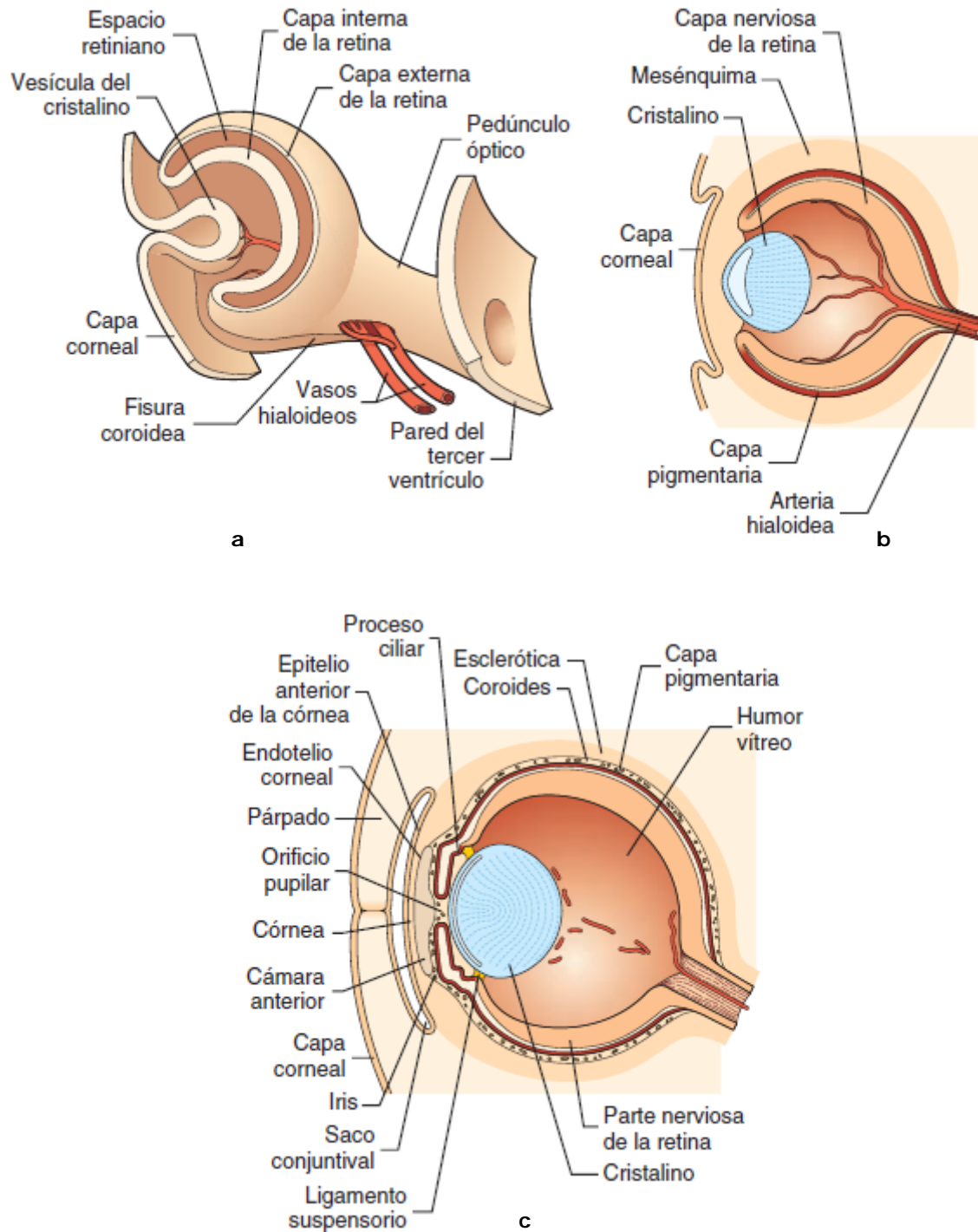


Figura 1.2.8. Representación esquemática del desarrollo embrionario del ojo humano: **a)** a los 33 días aproximadamente, el cáliz óptico está constituido por dos capas (externa e interna) entre las cuales se localiza el espacio retiniano, de la capa externa se originará el estrato pigmentario de la retina (epitelio pigmentario) y de la interna el estrato nervio (neuroretina). **b)** aproximadamente a los 55 días se origina el cristalino de la invaginación de la placoda óptica. **c)** sobre los 5 meses las capas interna y externa de la retina se unen para formar el iris.

2.2.2 Morfogénesis de la retina

La retina es un derivado del diencéfalo que se proyecta hacia las estructuras superficiales del organismo, por tanto, forma parte del sistema nervioso central. Se forma durante el desarrollo embrionario (cuarta semana de gestación) a partir del crecimiento de la placoda del cristalino, la cual se invagina sobre sí misma obligando a la vesícula óptica a invaginarse lo que hace que la cara interna y externa se aproximen dejando entre ambas un espacio (quinta semana). La cúpula óptica sufrirá una serie de cambios progresivos: de la capa externa del cáliz se formará el epitelio pigmentario de la retina (EPR) por la irrupción de gránulos de pigmento dentro de las células epiteliales. De la capa interna se originará la capa nerviosa de la retina (neuroepitelio), la cual se divide repetidas veces (sexta semana) para dar lugar a las diferentes capas que la componen (figuras 1.2.9 y 1.2.10). A los tres meses de gestación la neurorretina está completamente formada (Fuhrmann, 2010; Martínez-Morales et al. 2004).

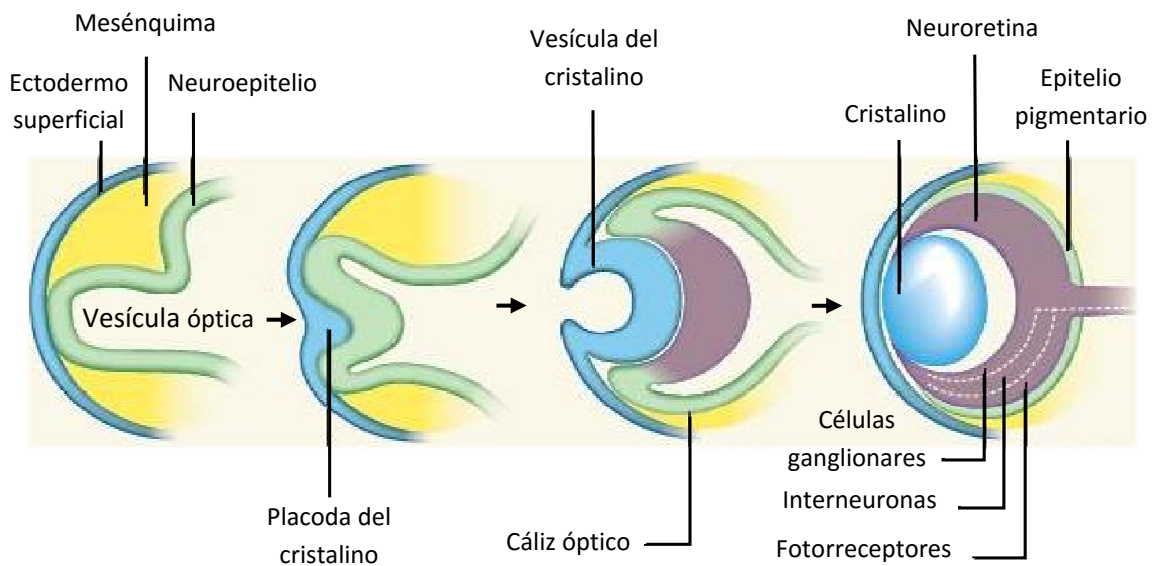


Figura 1.2.9. Desarrollo embrionario de la retina: La porción distal de la vesícula óptica hace contacto con el ectodermo superficial que lo recubre. Esta interacción produce la invaginación de la placoda del cristalino y da origen a la vesícula óptica, que se desarrolla hasta formar el cáliz óptico. La retina neural (neurorretina) surge de la capa interna y de la externa se forma el epitelio pigmentario. La vesícula del cristalino se separa del ectodermo superficial y emerge como lente.

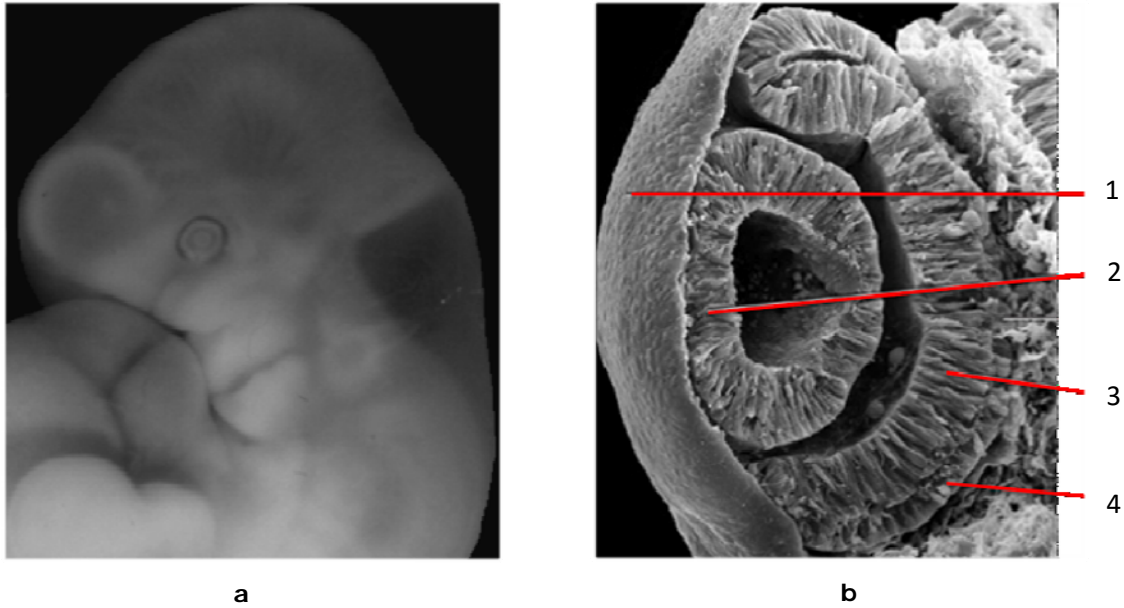


Figura 1.2.10. Micrografías de embrión humano: **a)** Vista lateral de embrión humano de 5 semanas aproximadamente, donde se aprecia un primer esbozo del ojo. **b)** Sección del ojo con aproximadamente 21 días: 1-capa corneal, 2-cristalino, 3-capa interna de la retina (neurorretina sensorial), 4-capa externa de la retina (epitelio pigmentario).

La neurorretina comienza a desarrollarse cuando las proyecciones diencefálicas están aún en estadio de vesículas ópticas. Mediante la migración de núcleos celulares hacia la superficie interna de la cúpula óptica, se van formando nuevas capas como consecuencia de sucesivas divisiones y migraciones celulares. Las capas se desarrollan de adentro hacia fuera, primero se forman las células ganglionares y finalmente maduran los fotorreceptores (Rembold et al. 2006). Las células ganglionares, horizontales y amacrinas evolucionan a partir de un precursor común (Arendt, 2003). En la mayoría de especies, la retina central comienza a diferenciarse antes y deriva de precursores unipotenciales que contribuyen sólo a la neurorretina. La retina periférica se desarrolla posteriormente en fases progresivas, deriva de precursores multipotenciales que contribuyen a la neurorretina y al EPR, y sigue creciendo a largo plazo. El borde anterior es un centro germinal que con el tiempo va agregando nuevo tejido (Venters et al. 2015). A nivel molecular, se ha demostrado que el factor de transcripción Rx/RAX está implicado en los movimientos celulares extensivos que forman parte integral de la evaginación de la vesícula óptica y es esencial para la expresión de otros reguladores clave como Lhx2, Pax6, Mab2112 y Six3, que directa o indirectamente controlan el

establecimiento y proliferación de células progenitoras de la retina (García-Montalvo et al. 2014; Fuhrmann, 2010). La maduración de los distintos tipos de fotorreceptores requieren diferentes combinaciones de factores de transcripción que controlan sus programas de diferenciación particular: expresión de fotopigmentos, metabolismo de neurotransmisores y crecimiento axonal. Se han identificado varios reguladores de transcripción (Otx2, Crx y Nrl) que son clave para este proceso (Jayakody et al. 2015; Arendt, 2003).

2.2.3 Neurogénesis de la corteza visual

El desarrollo cortical comienza en la vesícula telencefálica con la penetración de fibras aferentes primitivas en embriones de 37 a 40 días. Estas fibras penetran a través del surco ditelencefálico, avanzan bajo la membrana pial y establecen un plexo subpial. A los 50 días de vida aproximadamente, las neuronas migran desde este plexo a lo largo del telencéfalo y constituyen la formación de la capa plexiforme primordial (neuropilo externo), que da origen a la capa I y la subplaca, estableciendo los prerequisites para la formación de la placa cortical (Marín-Padilla, 1999). Las células de Cajal-Retzius son las primeras neuronas de la corteza cerebral, se forman antes de la primera migración radial de neuroblastos a la placa cortical y desaparecen en el período perinatal por apoptosis (Duckett, Pearse, 1968). Durante las etapas iniciales de su desarrollo migran en paralelo en relación con la superficie cerebral, hasta cubrir toda la superficie de la corteza, guiadas por la semaforina-3E (sema3E) una molécula señal que al unirse a la plexina-D1 (su receptor específico) es capaz de modular la acción del sistema CXCL12/CXCR4 (Bribian et al. 2014). La quimiocina CXCL12 actúa como ligando y atrayente de las células de Cajal-Retzius a lo largo de su dispersión sobre el cerebro en desarrollo. Esta molécula promueve la migración celular gracias al receptor CXCR4 que poseen las interneuronas. Las anomalías en el balance CXCL12/CXCR4 impiden que estas células tomen la ruta de migración adecuada y son responsables de numerosas alteraciones en el desarrollo cortical (López-Bendito et al. 2008).

2.3 Óptica fisiológica

En 1604 Johannes Kepler publicó su obra “*Astronomiae Pars Optica*” donde, aplicando las leyes de la refracción de la luz, describió el fenómeno de la visión humana. Analizó la trayectoria de la luz a través del ojo y demostró que en éste se forma una imagen invertida del mundo exterior sobre la retina. Formuló la ley que establece que la intensidad de la luz disminuye el cuadrado de la distancia que recorre desde el punto de emisión, expuso los principios de las lentes convergentes y divergentes, y explicó el funcionamiento de la vista en distancias largas y cortas (Jaeger, 1986).

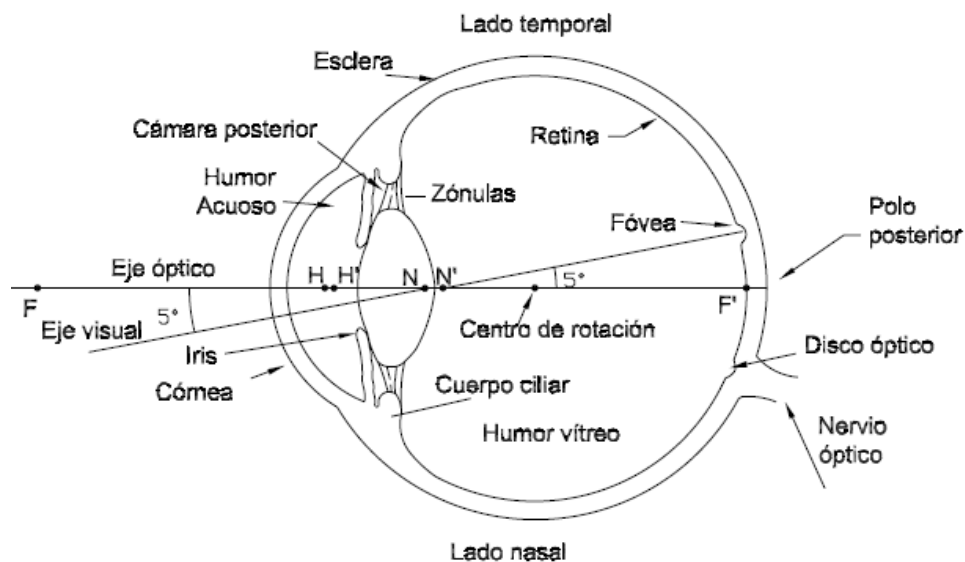


Figura 1.2.11. Representación esquemática de la sección horizontal del ojo derecho visto desde arriba. El ojo tiene forma aproximadamente esférica y está rodeado por la membrana esclerótica que en su parte anterior se hace transparente para formar la córnea. Tras la córnea hay un diafragma (iris) que posee una abertura (pupila) que controla el diámetro del haz de luz incidente. El cristalino está unido por ligamentos a los músculos ciliares, que modifican la curvatura de la lente y cambian su potencia: para enfocar los objetos distantes los músculos ciliares se relajan y la lente adelgaza, para enfocar los próximos los músculos ciliares se contraen y el grosor del cristalino aumenta. El ojo queda dividido por el cristalino en dos partes: la posterior que contiene humor vítreo y la anterior que contiene humor acuoso. Los puntos cardinales (F, F', H, H', N y N') son los correspondientes al ojo relajado.

El ojo humano es un sistema óptico positivo o convergente, sensible a la luz procedente de fuentes de emisión primaria (luz emitida) y secundaria (luz reflejada). Está formado por un dioptrio esférico y una lente que concentran y enfocan una imagen invertida del mundo exterior sobre la capa sensitiva del polo posterior del globo ocular. Los medios ópticos del ojo (córnea, humor acuoso, cristalino y humor vítreo) son los responsables de la transmisión y formación de las imágenes sobre la retina (figura 1.2.11). Para que exista una visión normal, la córnea refracta los rayos luminosos y el cristalino enfoca las imágenes sobre la fovea (Valdés-Valdés et al. 2010d; Puell-Marín, 2006).

2.3.1 La córnea

La córnea es una estructura transparente en forma de menisco cóncavo, situada en la porción anterior del globo ocular. Tiene forma casi circular, siendo su diámetro horizontal algo mayor que el vertical. El radio medio de la superficie anterior es de aproximadamente 7.7 mm y el de la superficie posterior de 6.8 mm, esto determina que los bordes sean más gruesos que el centro. La superficie posterior esta bañada por el humor acuoso, del cual se nutre por medio de conductos linfáticos. El sistema óptico de la córnea se puede considerar formado por dos superficies esféricas que separan tres medios con propiedades ópticas distintas (el aire, la córnea y el humor acuoso). Cada capa de la cornea tiene su propio índice de refracción, el valor medio se sitúa entre 1.36 y 1.38. La zona central es la región más importante desde el punto de vista de la óptica ocular, esta zona se puede considerar casi esférica y actúa fundamentalmente en la formación de las imágenes con visión fotópica (diurna). En la visión escotópica (nocturna) la pupila se dilata e interviene la parte periférica de la córnea (Puell-Marín, 2006; Alemañy-Martorell, Villar-Valdés, 2003).

2.3.2 El cristalino

El cristalino es una lente biconvexa contenida en una cápsula suspendida en la parte anterior del globo ocular, entre las cámaras acuosa y vítrea. La superficie anterior está en contacto con la cara posterior del iris y está bañada por el humor acuoso, del cual se nutre, mientras que la superficie posterior está en contacto con el humor vítreo, un gel transparente que ocupa el segmento posterior del ojo. El índice de refracción del cristalino es 1.437 y los del humor acuoso y humor vítreo son similares al del agua 1.336. La lente del cristalino es de potencia dióptrica variable, tiene una estructura en capas muy compleja con un gradiente de índice de refracción no-uniforme. El efecto convergente aumenta debido a que las diversas capas no son estrictamente concéntricas, la curvatura de las capas exteriores es menor que la de las interiores, de modo que el núcleo central es aproximadamente esférico en comparación con la parte externa. Así, cada capa sucesiva con curvatura mayor y densidad óptica más elevada dan lugar a una lente cada vez más potente (Puell-Marín, 2006; Viqueira-Pérez et al. 2004).

2.3.3 Acomodación

La mayoría de modelos sobre la acomodación se basan en las ideas originales de Helmholtz, revisadas y modificadas con los conocimientos actuales. El mecanismo de acomodación es un reflejo parasimpático, que se inicia con la percepción de imágenes borrosas procedentes de la retina, consistente en la adaptación de la curvatura del cristalino por contracción de los músculos ciliares. Este mecanismo modifica el poder de convergencia de la lente, ocasionado un cambio en la potencia ocular que permite enfocar objetos a diferentes distancias (figura 1.2.12). La cápsula elástica que rodea al cristalino juega un papel muy importante en este proceso, los ligamentos suspensorios de la zónula de Zinn se extienden desde la periferia de la cápsula hasta el cuerpo ciliar, sosteniendo la lente y controlando la curvatura de sus superficies a través de las variaciones de tensión producidas por la acción del músculo ciliar sobre la zónula. Para enfocar un objeto próximo los músculos ciliares y la pupila se contraen, las fibras de la zónula se relajan y la cápsula del cristalino permanece distendida, de esta manera el grosor de la lente aumenta adoptando una forma esferoidal que hace aumentar su poder

refractivo. Por el contrario, si el objeto está distante los músculos ciliares se relajan, las fibras de la zónula se tensan y la lente del cristalino adelgaza adoptando una forma elíptica que hace que disminuya su poder de refracción. La capacidad de acomodación se expresa en dioptrías y es máxima en la infancia, decayendo de forma fisiológica al disminuir la elasticidad de la capsula del cristalino con la edad (Harper, 2014; Charman, 2008; Puell-Marín, 2006).

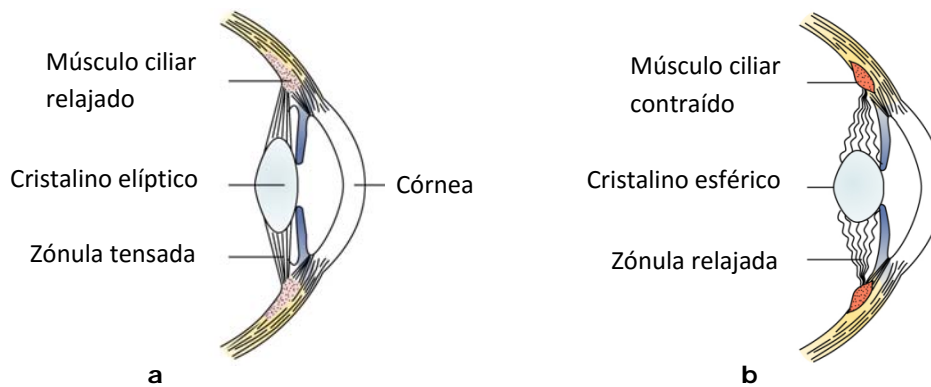


Figura 1.2.12. Representación esquemática de la sección de ojo humano durante la acomodación: **a)** Posición de enfoque para un objeto distante. **b)** Situación de enfoque para un objeto cercano.

2.4 La vía visual

Anatómicamente la vía visual está formada por: la retina, nervio óptico, quiasma óptico, tracto óptico, núcleo geniculado lateral, radiaciones ópticas, corteza occipital y áreas de integración (figura 1.2.13).

Fisiológicamente está compuesta por una secuencia de células y sinapsis que comienza en las células fotorreceptoras de la retina y se proyecta hasta la corteza visual: fotorreceptores, células bipolares, células ganglionares, neuronas del núcleo geniculado lateral y neuronas de la corteza occipital.

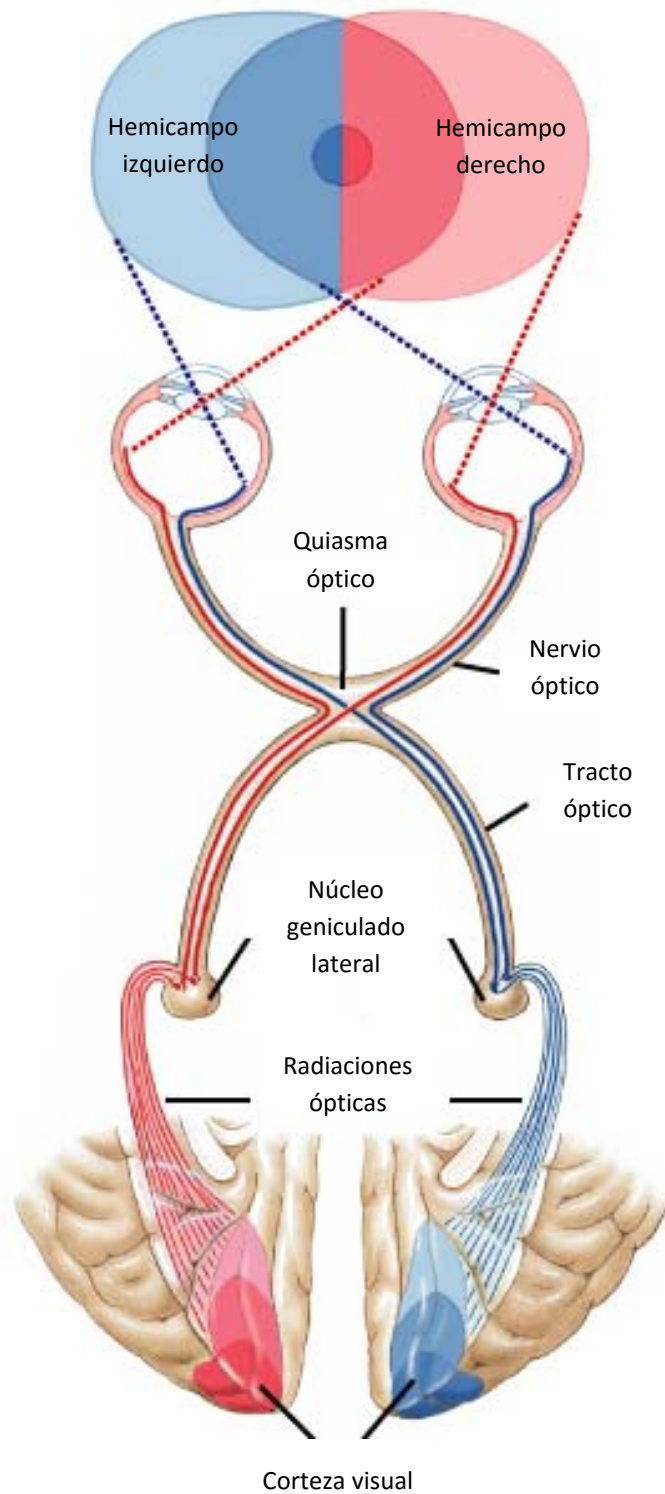


Figura 1.2.13. Representación anatómica de la vía visual

El sistema visual está organizado jerárquica y topográficamente (organización retinotópica) de forma que la información transmitida a través del nervio óptico se procesa en un conjunto de mapas neuronales distribuidos por el tálamo, mesencéfalo y corteza cerebral (Ackman, Crair, 2014) y a lo largo de la superficie cortical los campos receptores de neuronas adyacentes reciben información de puntos adyacentes en la superficie de la retina (Arcaro, Kastner, 2015).

2.4.1 Anatomía y fisiología de la retina

La retina es una túnica cóncava situada en el polo posterior del ojo, que forma parte del SNC. Es un tejido sensible a la luz, formado por varias capas de neuronas que recubren la superficie interior del ojo, donde se producen los primeros pasos del procesamiento visual (Cuenca et al. 2014). Su función es la transducción de la luz en impulsos nerviosos a través de los fotorreceptores y codificación de la información visual por sus estructuras neuronales (Tobimatsu, Celesia, 2006).

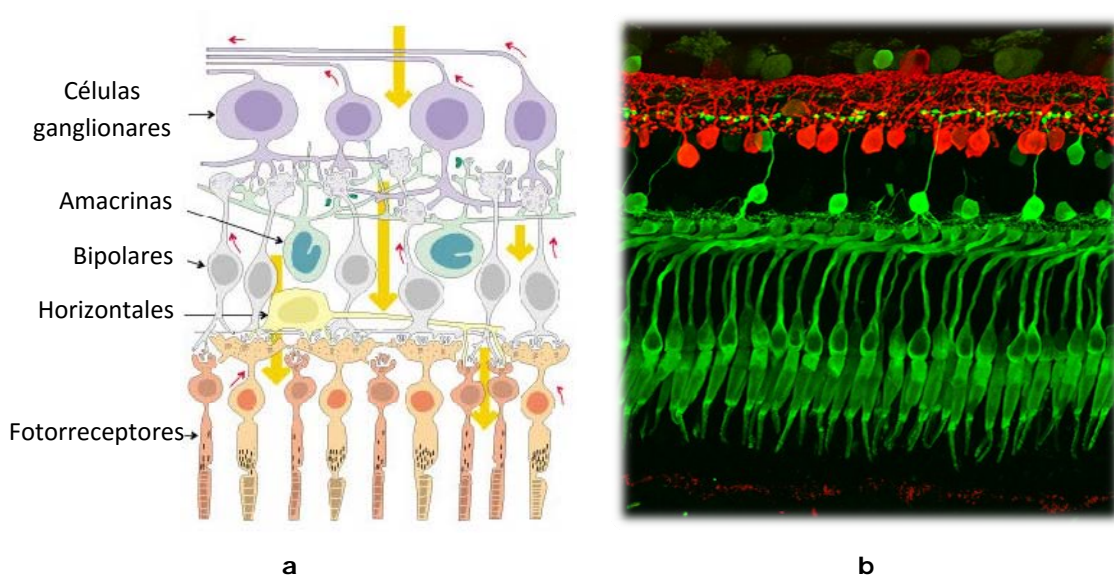


Figura 1.2.14. Citoarquitectura de la retina humana: **a)** Representación. **b)** Micrografía.

La retina está compuesta por diferentes capas y tipos de células (figura 1.2.14). Al microscopio se observan diez capas: membrana limitante interna, capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares, capa plexiforme interna, capa nuclear interna, capa plexiforme externa, capa nuclear externa, membrana limitante externa, capa de fotorreceptores y epitelio pigmentario de la retina. En general, se acepta que existen cinco clases básicas de neuronas en la retina: fotorreceptores, células horizontales, células bipolares, células amacrinas y células ganglionares (Fuhrmann et al. 2000).

Las células horizontales son las interneuronas de la retina externa, sus procesos dendríticos inervan los terminales de los axones de los fotorreceptores y forman los elementos laterales de la tríada sináptica. Proporcionan una señal de retroalimentación negativa a los fotorreceptores y juegan un papel importante en la generación del campo receptivo. Las células bipolares transmiten la señal de los fotorreceptores a las células amacrinas y ganglionares, sin embargo a pesar de esta posición central en los circuitos de la retina, se conoce muy poco acerca de su respuesta a la luz. Las células amacrinas son las interneuronas que conectan lateralmente la retina interna y constituyen la base de la circuitería del cono rival. Las células ganglionares transmiten la imagen de la retina al núcleo geniculado lateral. Cada célula recibe información desde su propio campo receptivo y en la región central cada fotorreceptor inerva una sola célula ganglionar (Dacey, 1999).

Existen dos tipos de células fotorreceptoras con características fisiológicas, psicofísicas y neuroanatómicas diferentes: conos y bastones (figura 1.2.15). Los bastones están distribuidos por la extrafóvea, con máxima concentración a 20° del centro de la fovea. Son sensibles a la intensidad de la luz, presentan mayor sensibilidad al contraste y responden en condiciones de visión nocturna (visión escotópica). Los conos son células con campos receptivos pequeños, sensibles a la longitud de onda de la luz, son sensibles al color y responden en condiciones de visión diurna (visión fotópica). A diferencia de los bastones, que forman un solo tipo morfológico y funcional, existen tres tipos de conos con diferentes curvas de sensibilidad espectral (Holder et al. 2010):

- **conos L**, sensibles a la luz roja (650 nm)
- **conos M**, sensibles a la luz verde (530 nm)
- **conos S**, sensibles a la luz azul (420 nm)

La retina central está poblada principalmente por conos, mientras que en la retina periférica predominan los bastones (Tobimatsu, Celesia, 2006). Esta distribución topográfica da lugar a dos áreas funcionalmente diferenciadas y especializadas en diferentes tipos de respuesta (visión central y visión periférica). La retina central ocupa aproximadamente 6-8 mm de diámetro y está formada por la foveola, la fovea y la parafovea. La fovea subtiende aproximadamente 5° de ángulo visual y el área combinada fovea-parafovea 8° aproximadamente (Celesia, DeMarco, 1994). En el centro de la fovea se encuentra la foveola, una región muy especializada con 0.26-0.30 mm de diámetro aproximadamente, donde los conos adoptan una disposición regular en forma de mosaico, dando lugar a un patrón hexagonal. La región central de la retina (mácula) es de color amarillo debido a la presencia del pigmento macular, compuesto por dos xantófilas dietéticas, la luteína y la zeaxantina (Krinsky et al. 2003).

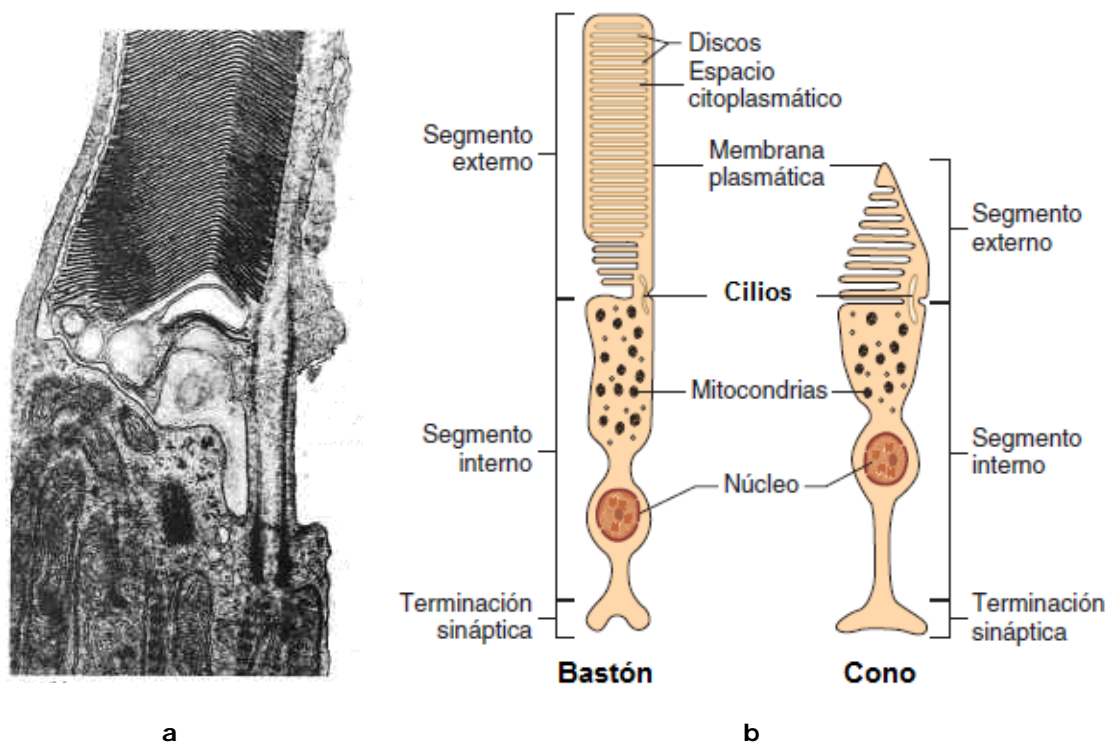


Figura 1.2.15. Fotorreceptores. **a)** Micrografía de la parte central de un bastón. **b)** Reproducción esquemática de los conos y bastones. Los segmentos externos contienen la maquinaria de fototransducción y los segmentos internos realizan las funciones metabólicas de la célula. Los dos compartimentos se unen por los cilios de conexión.

2.4.2 Fototransducción

La fototransducción es el fenómeno por el que un estímulo luminoso se convierte en señal eléctrica. El proceso se inicia en la retina, donde la energía electromagnética es absorbida por los fotorreceptores y transformada en respuesta neuronal (Smith, 2006). Con el ojo en oscuridad, existe una importante concentración de GMPc en el interior de los fotorreceptores que mantiene abiertos los canales de Na^+ y Ca^{2+} y una corriente continua de iones de sodio despolariza parcialmente a los fotorreceptores. Éstos liberan glutamato que alcanza a las neuronas de segundo orden.

La luz hace que la rodopsina absorba fotones y al fotoexcitarse provoca la activación de una proteína G (transducina) que a su vez activa a la fosfodiesterasa. Estas reacciones enzimáticas producen la hidrólisis del GMPc, el cierre de algunos canales iónicos y la hiperpolarización de la membrana, lo que produce una disminución de glutamato en la sinapsis (Berntson et al. 2004; Uclés Moreno, 2003).

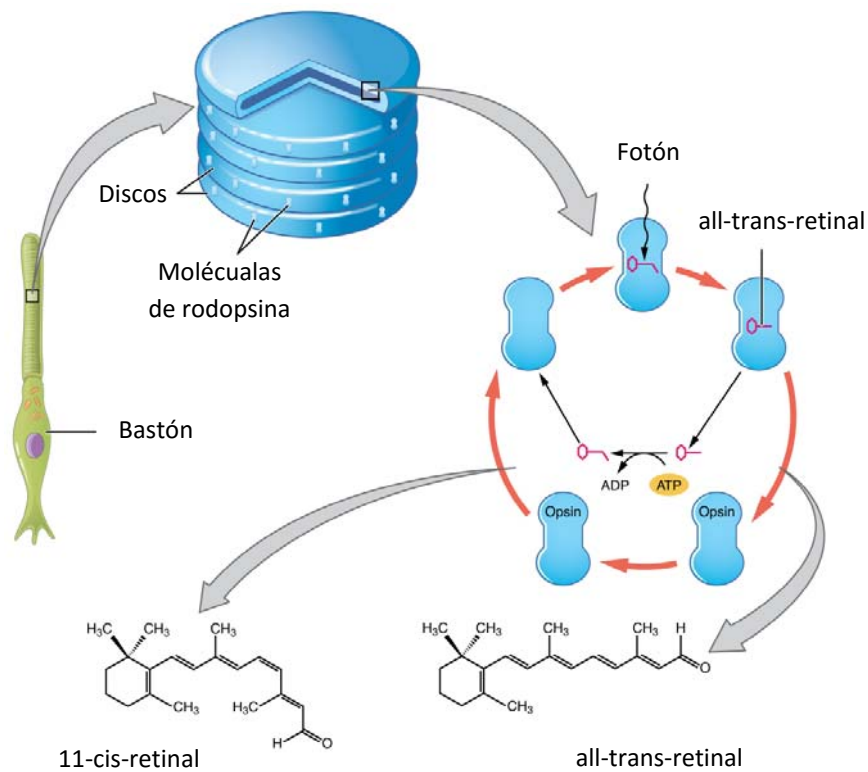


Figura 1.2.16. Representación esquemática del mecanismo de fototransducción.

El mecanismo es similar para conos y bastones, pero se conocen más detalles sobre el proceso en los bastones. El pigmento de los bastones (rodopsina) está formado por una proteína (opsina) unida a la vitamina A en forma de retinol (figura 1.2.17). El 11-cis-retinal está anclado mediante un enlace de base Schiff al aminoácido 296 (lisina), dentro de la séptima hélice transmembránica. La secuencia se inicia con la absorción de un fotón por el 11-cis-retinal que isomeriza a la configuración all-trans-retinal y desencadena la cascada bioquímica (Farber, 1982).

2.4.3 Núcleo geniculado lateral

Las aferencias procedentes de las células ganglionares de la retina inervan al núcleo geniculado lateral dorsal (NGL). Al conjunto formado por estas fibras se le denomina vía retinogénica. El NGL es el área subcortical más importante en el procesamiento de la información visual, recibe la información directamente de las células ganglionares de la retina y del sistema de activación reticular. Las aferencias procedentes de la retina nasal (53%) se cruzan en el quiasma y las temporales (47%) siguen de modo ipsilateral. Cada NGL recibe información de una mitad del campo visual y consta de 6 capas neuronales con distintas propiedades histológicas y fisiológicas (figura 1.2.17). Las aferencias procedentes de la hemirretina derecha de cada ojo, proyectan a las distintas capas del núcleo geniculado lateral derecho, para crear una representación completa del hemicampo visual izquierdo y de igual forma la hemirretina izquierda para el campo visual derecho.

- Las capas 1, 4 y 6 reciben aferencias de la hemirretina contralateral
- Las capas 2, 3 y 5 reciben aferencias de la hemirretina ipsilateral

Las capas internas 1 y 2 se denominan magnocelulares (M), contienen cuerpos neuronales relativamente grandes, con campos receptivos grandes y respuesta rápida. Las capas 3 a 6 se denominan parvocelulares (P), están formadas por neuronas con cuerpos relativamente pequeños, campos receptivos pequeños y respuesta lenta y sostenida. Un conjunto adicional de neuronas koniocelulares (K) proveen de una tercera vía a la corteza visual (Holder et al. 2010; Liu et al. 2006).

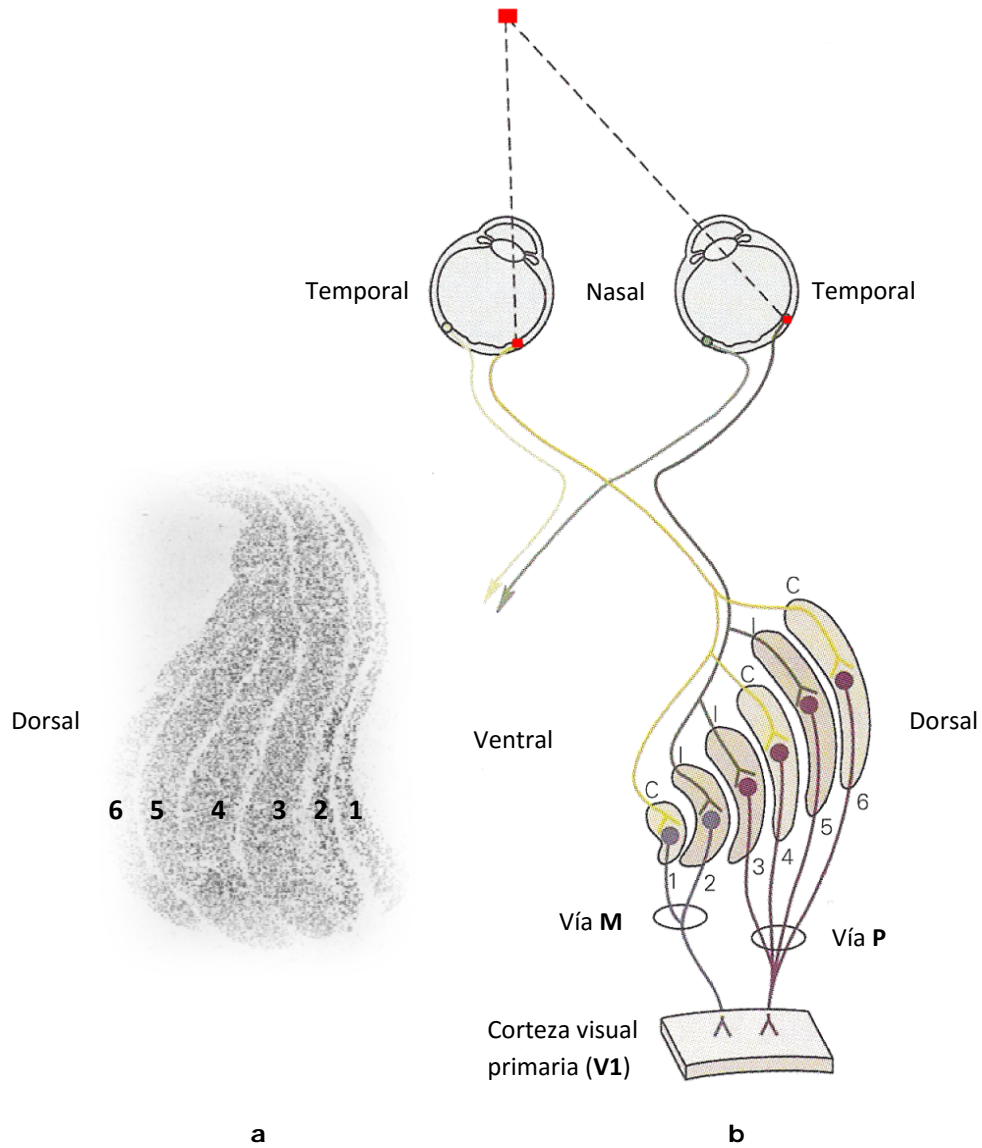


Figura 1.2.17. Núcleo geniculado lateral dorsal (NGL): **a)** Micrografía de un corte coronal del NGL (sección histológica con tinción de Nissl), las capas magnocelulares (1 y 2) se discriminan de las parvocelulares (3-6) por el mayor tamaño de los cuerpos neuronales que las constituyen y por una menor densidad celular. **b)** Representación esquemática de la inervación del NGL por los axones del tracto óptico, las aferencias de la hemirretina derecha de cada ojo se proyectan al NGL derecho y llevan una representación completa del hemicampo visual izquierdo (lo mismo ocurre contralateralmente). **C** - contralateral, **I** - ipsilateral.

Los axones de las células ganglionares de la retina, terminan punto por punto, en una configuración retinotópica en las seis capas del NGL. Alrededor del 90% de las células en las capas P, son notablemente sensibles a las diferencias en la longitud de onda, mientras que las células de las capas M son poco sensibles a estos cambios (Livingstone, Hubel, 1988; Derrington et al. 1984). Esta estructura no es un simple relevo de los campos receptivos (centro-periferia) de la retina a la corteza, sino que aquí se modifica la transmisión de la información visual mediante un mecanismo de compuerta asociado a la atención, el cual sirve para modular las proyecciones hacia la corteza visual. Las células de relevo del tálamo visual, a menudo reciben entradas convergentes de varias aferencias retinianas y superan en número a las células ganglionares de la retina (Martinez et al. 2014).

El NGL y la corteza visual comparten información a través de dos vías, una ascendente y otra descendente. La vía corticotalámica (corticofugal) es la principal fuente de información no retiniana que recibe el tálamo y está formada por un gran número de axones que se originan en la capa 6 de la corteza visual y descienden hasta alcanzar el NGL. La magnitud de esta vía de retroalimentación es proporcionalmente mayor a las radiaciones talamocorticales. En el gato más de la mitad de las sinapsis que recibe una célula del NGL, proceden de la corteza (otras proceden del tronco del encéfalo, de regiones pontinas y de células locales GABAérgicas). El número de aferencias que llegan al tálamo procedentes de la retina, también es inferior a las proyecciones corticotalámicas con una proporción aproximada de 1 a 10 (Van Horn et al. 2000; Murphy et al. 1999; White, Hersch, 1982). Como se ha mencionado, el NGL también recibe, directa o indirectamente, información visual procedente de otras fuentes retinotópicamente organizadas (pretectum, colículo superior, núcleo parabigeminal y corteza visual), y algunos hallazgos y teorías apoyan que desempeña un papel esencial en la visión binocular (Casagrande, Boyd, 1996).

La corteza visual primaria constituye el blanco donde proyectan los axones del NGL, dando lugar a la principal vía de información visual. Las fibras aferentes del tálamo forman las radiaciones ópticas (vía talamocortical) y sus axones establecen sinapsis principalmente en la capa 4 de la corteza, pero también en las capas 2-3 y 6 (Cudeiro-Mazaira, Rivadulla-Fernández, 2002).

2.4.4 Corteza visual

En base a la anatomía y fisiología, la corteza del primate se ha subdividido en una multitud de áreas. Las regiones corticales se han delimitado en función de su citoarquitectura (Schleicher et al. 2005), distribución de receptores (Zilles, Amunts, 2009), marcadores genéticos (Chen et al. 2013), conectoma (Passingham et al. 2002) y propiedades funcionales (Op de Beeck et al. 2008). La corteza visual está fuertemente desarrollada en primates. Aproximadamente el 50% de la corteza cerebral del macaco y el 30% en los seres humanos, está dedicado a la visión. En la corteza visual humana se pueden diferenciar dos partes (figura 1.2.18), la corteza visual primaria (V1) y la corteza visual extraestriada (V2, V3, V4, V5, V7, V8, Vp y MT+). La corteza visual primaria está situada en el polo posterior del lóbulo occipital, se extiende alrededor de la cisura calcarina y coincide aproximadamente con el área 17 de Brodmann (Van Essen, 2005).

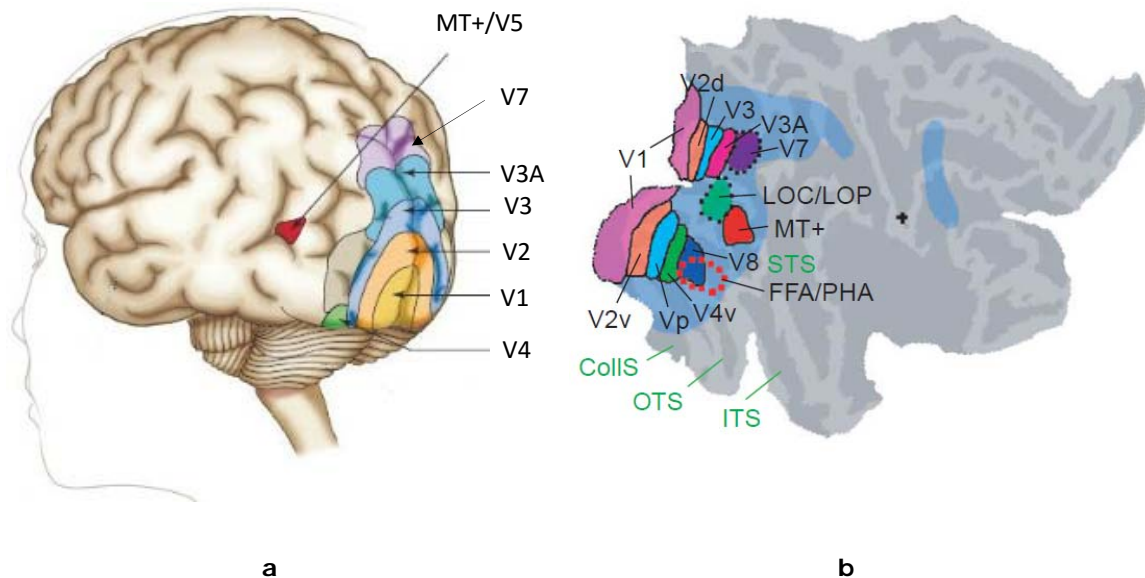


Figura 1.2.18. Áreas visuales. **a)** Distribución anatómica. **b)** Mapa de cartografía cortical.

La corteza visual primaria se organiza de forma que las proyecciones de cada hemirretina superior terminan en la corteza sobre el surco calcarino, mientras que las de cada hemirretina inferior lo hacen bajo este surco. La mácula está representada en la porción posterior del área 17 y la periferia de la retina lo hace anteriormente. Esta región cortical realiza los primeros análisis de la señal procedente del NGL, que llega a través de las vías M, P y K (Foxy et al. 2008).

En V1 se diferencian seis capas y varias subcapas anatómicas (figura 1.2.19) organizadas en módulos funcionales. Las neuronas con campos receptivos similares están organizadas en columnas (columnas de orientación y dominancia ocular), este patrón se ve interrumpido a veces por manchas (blobs) donde se hallan células sensibles al color y con campos receptivos sin orientación. La capa 1 contiene pocas neuronas y está compuesta principalmente de astrocitos fibrilares. La capa 2 contiene células piramidales pequeñas con axones que ascienden a la capa 1. La capa 3 contiene células piramidales pequeñas y medianas, con células granulares más profundas. Esta capa parece ser la principal zona de proyección desde V1 a otras áreas visuales. La capa 3C contiene principalmente células granulares y aloja la estría de Gennari. Las células piramidales de esta capa reciben información de las vías P y M del NGL y proyectan principalmente a V2. La capa 4 es el principal receptor de las proyecciones geniculocalcarinas, que hacen sinapsis en las células estrelladas con una topografía uniforme radial. Las fibras de las células M inervan principalmente la capa 4C α y las P a las capas 4C β . Ambas vías mandan colaterales a la capa 4A, que a su vez envía proyecciones retinotópicas de vuelta al NGL (Kaas, Collins, 2001).

Los estudios de las conexiones interlaminares de V1 en el mono búho, muestran que la capa 4 (4C de Brodmann) se puede dividir en tres niveles. En base a las proyecciones a capas superficiales, se encontró que 4 α (4C α), 4 β (4C β) y 4ctr envían proyecciones a las capas 3C (4B), 3B β (4A) y 3B α (3B), respectivamente (Boyd et al. 2000). La capa 5 contiene células piramidales de distintos tamaños, incluyendo las células piramidales gigantes de Meynert. Proyecta a los núcleos supraquiasmático, pulvinar y al colículo superior. La capa 6 contiene neuronas de tamaño medio, la mayoría de las cuales están implicadas en el circuito de retroalimentación al NGL.

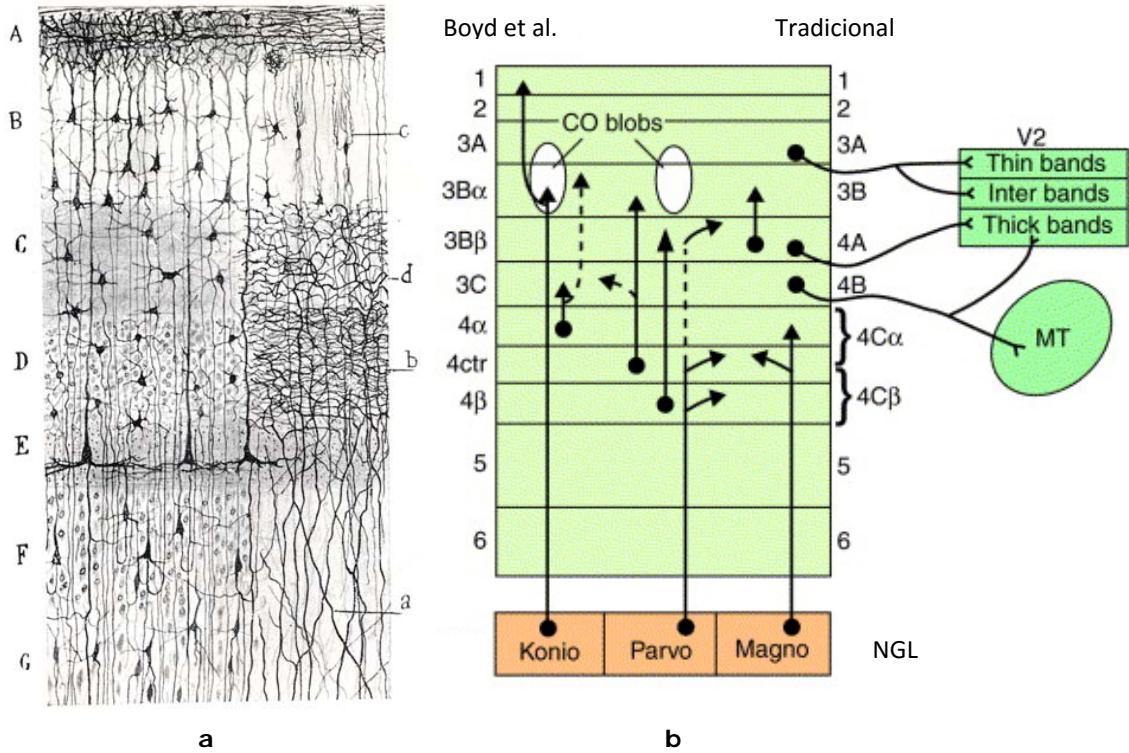


Figura 1.2.19. Capas de la corteza visual. **a)** Gravado de Ramón y Cajal. **b)** División donde se incluyen la numeración tradicional de capas y subcapas basada en Brodmann (derecha) y las aportaciones de Boyd et al. (izquierda).

A partir de V1 el análisis de la información visual continúa por dos rutas: la ventral que proyecta a la corteza temporal inferior donde se procesa el color y la forma de los objetos, y la dorsal que proyecta al lóbulo parietal posterior, donde se analiza el movimiento y la localización de los estímulos en el espacio (Foxye, Simpson, 2002; Livingstone, Hubel, 1988). Las células de las capas 2 y 3A envían axones a las áreas 18 y 19 de Brodmann (V2, V3 y V4) y la capa 4B proyecta a V5, donde se analizan patrones complejos del movimiento. La mayoría de las neuronas de V2 son selectivas para la orientación y para el color, pero una proporción importante de ellas responde a la disparidad retiniana espacial, lo que pudiera ser una de las principales funciones de V2. También hay evidencias de que las proyecciones corticocorticales de V2 contribuyen a la integración multimodal en la corteza auditiva primaria (Banks et al. 2011).

El área V2 se encuentra estrechamente relacionada con el área V3 en el mismo lado del cerebro y proyecta ipsilateralmente a V4 y V5. El área V3 presenta una organización retinotópica y proyecta principalmente al pulvinar y al cerebro medio. El 76% de las neuronas de V3 son selectivas a la orientación, mientras que un 40% son selectivas a la dirección y la mayoría están optimizadas para discriminar la velocidad del estímulo, lo que otorga a esta área una gran sensibilidad para la detección del movimiento. También se ha costatado que existe un incremento sistemático en la proporción de neuronas sensibles a la disparidad binocular según se progresa desde V1 a V4 (Tanabe et al. 2005; Van Essen et al. 1986).

Las neuronas del área V4 responden a una gran variedad de formas, aunque su respuesta máxima se produce frente a formas limítrofes colocadas en una posición específica dentro de un objeto, y dentro de un rango de estímulos similares que tienen un contraste relativamente bajo, menor tamaño o un movimiento más lento (Heywood et al. 1992). El área temporal media MT+/V5 procesa los componentes de dirección, contraste, forma, textura y color de los objetos en movimiento y el área temporal superior medial (TSM) procesa patrones complejos del movimiento, percibidos por el campo visual como consecuencia del propio movimiento del sujeto (Kolster et al. 2010).

Las propiedades funcionales de respuesta de las neuronas de V3 y V4 y su conectividad anatómica, sugieren que estas áreas desempeñan un papel fundamental en la transmisión de información desde la corteza visual primaria a zonas de orden superior en las cortezas temporal y parietal para etapas posteriores de procesamiento visual. En la topografía de la corteza visual y sus conexiones anatómicas no sólo destacan distinciones dentro de cada área, lo más importante es que se producen enlaces a través de estas áreas, como parte de estructuras de mayor tamaño (supra-áreas) que se definen por los principios de organización (Arcaro, Kastner, 2015). En estudios recientes, mediante resonancia magnética funcional (RMf), se ha descrito un atlas probabilístico del cerebro humano con 25 regiones topográficas que cubre 22 áreas visuales: 8 ventrotemporales (V1v, V2v, V3v, hV4, VO1, VO2, PHC1 y PCH2), 9 dorsolaterales (V1d, V2d, V3d, V3A, V3B, LO1, LO2, TO1 y TO2), 7 parietales (IPS0, IPS1, IPS2, IPS3, IPS4, IPS5 y SPL1) y una frontal (hFEF) (Wang et al. 2015).

3 ELECTROFISIOLOGÍA CORTICAL

Los avances tecnológicos (electrofisiología y neuroimagen) han permitido el estudio no invasivo de las estructuras y funciones cerebrales en seres vivos. Los potenciales evocados visuales (PEV) son el método de electrofisiología cortical más utilizado para la exploración de la función visual en seres humanos.

3.1 Historia

Una breve revisión histórica muestra que el estudio de los potenciales evocados evolucionó en paralelo al desarrollo de la electroencefalografía. Los registros iniciales se realizaban en papel, lo que impedía posteriores análisis de la señal, pero la introducción de la informática y el desarrollo de los registros digitales revolucionó los sistemas de procesamiento de las señales electrofisiológicas.

Las primeras investigaciones experimentales se realizaron con animales. Richard Caton (fisiólogo inglés, 1842-1926) fue el primero en observar la actividad eléctrica cerebral. Se refirió a ello como "*corrientes eléctricas en la sustancia gris*". En 1875 comunicó sus hallazgos a la Asociación Médica Británica, informando de la presencia de potenciales eléctricos corticales tras aplicar estímulos luminosos a monos y conejos.

Hans Berger (figura 1.3.1), en 1924, realizó las primeras exploraciones en humanos. En 1929 desarrolló un sistema para registrar, a través del cuero cabelludo, la actividad eléctrica espontánea del encéfalo (Berger, 1929), acuñó el término electroencefalograma "*elektrenkephalogramm*", describió y clasificó los patrones de onda y estableció los procedimientos que caracterizan la generación de los ritmos alfa (α) y beta (β).

Se considera que los trabajos pioneros de estos dos científicos (Caton y Berger), sobre la actividad eléctrica cerebral, sentaron las bases de la actual electroencefalografía (Haas, 2003). Pero no fue hasta la década de los cuarenta cuando, esta técnica, comenzó a utilizarse de modo rutinario en gran número de pacientes.

Fischer fue pionero en describir las respuestas corticales provocadas por la luz en animales. En 1932 confirmó que el ritmo alfa del electroencefalograma (EEG α) podía acentuarse exponiendo los ojos a un flash de determinada frecuencia (Fischer, 1932). Adrian y Mathews, en 1934, demostraron experimentalmente que la actividad alfa tiene un predominio occipital consiguiendo registrar las respuestas corticales a estímulos luminosos. En sus estudios observaron que la repetición regular de flases luminosos provocaba cambios en la respuesta eléctrica registrada en los electrodos superficiales colocados en la corteza occipital (Adrian, Mathews, 1934).

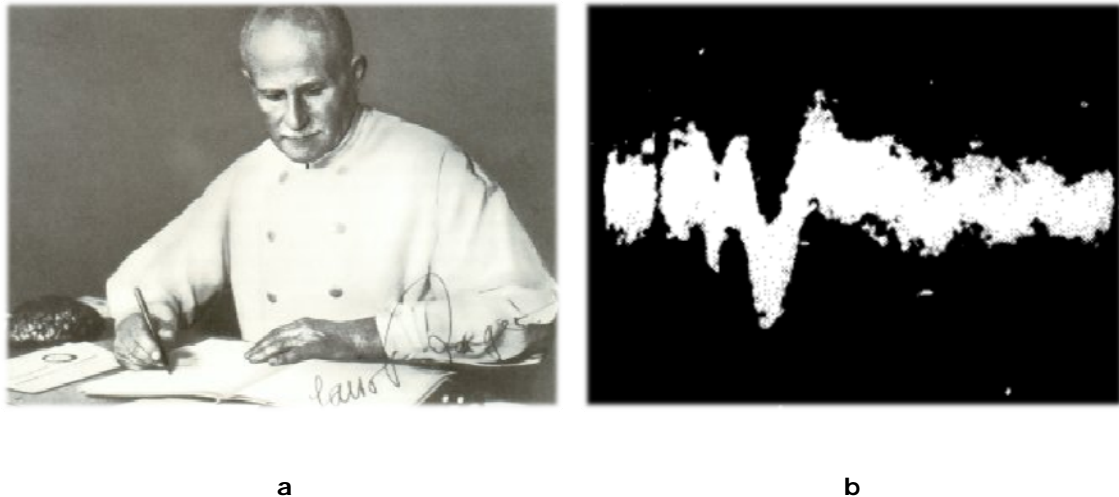


Figura 1.3.1. a) Hans Berger (1873-1941), psiquiatra alemán. **b)** Registro de PEV publicado por Ciganek en 1961, donde se puede apreciar la prominente onda P100 (los picos positivos se representan hacia abajo).

Debido al interés por sentar las bases de aplicación clínica, desde las primeras investigaciones, se estudiaron las relaciones existentes entre la actividad eléctrica espontánea y los potenciales evocados de la corteza visual “Las respuestas observadas, son el resultado de los patrones de actividad de una red altamente interconectada, en lugar de la activación de diferentes y discretos sistemas de neuronas” (Bishop, Clare, 1952).

Los primeros intentos para describir la morfología y características de los PEV fueron decisivos (figuras 1.3.1b y 1.3.2). Ciganek utilizó números romanos para identificar una serie de ondas, que registró en una derivación bipolar de la línea media parieto-occipital, a las cuales denominó I, II, III, IV, V, VI y VII, con latencias medias aproximadas de 40, 55, 75, 95, 116, 135 y 195 ms, respectivamente (Ciganek, 1961). Otros sistemas de nomenclatura fueron el de Gastaut y Regis que utilizaron numeración arábica para referirse, con los números 2, 3, 4, 5 y 6, al bucle de oscilaciones formado por las ondas I-V de Ciganek y describieron una nueva, al inicio de secuencia, la cual designaron con el número uno (Gastaut, Regis, 1965). Por otro lado, Dustman y Beck, utilizaron una sucesión alfabética para denominar la secuencia de ondas descritas por Ciganek (Dustman, Beck, 1969).

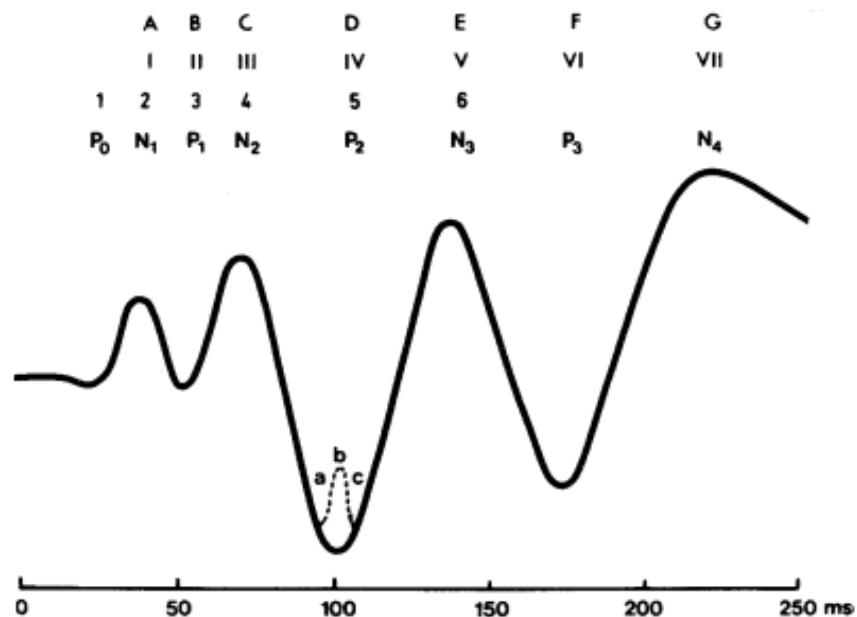


Figura 1.3.2. PEV tipo flash registrado en adultos con visión normal (picos positivos hacia abajo). Se muestran varios sistemas de nomenclatura utilizados para identificar los componentes de onda: fila superior nomenclatura alfabética de Dustman y Beck, segunda fila números romanos de Ciganek, tercera fila numeración arábica de Gastaut y Regis y fila inferior nomenclatura de Harding.

Harding, en 1974, recurre a una composición alfanumérica para identificar cada uno de los componentes de onda. Utiliza las letras N y P para describir la polaridad de las oscilaciones (negativa o positiva) y numeración ordinal para expresar la posición dentro de la secuencia (Harding, 1974). Esta última nomenclatura se utiliza actualmente en la descripción de los PEV tipo flash y ha dado origen a la que se utiliza para describir los componentes de onda de los PEV con damero alternante.

Spehlmann, en 1965, realiza por primera vez la estimulación con damero para registrar PEV en humanos. Esta técnica utiliza como estímulo la inversión de los colores (blanco y negro) de los cuadros de un tablero de ajedrez. Este autor fue uno de los primeros en describir la P100 *"componente de oscilación de onda que se genera entre los 80 y 120 ms"* (Spehlmann, 1965).

Halliday y sus colegas completaron las primeras investigaciones clínicas con damero, demostrando alteraciones en la latencia de los PEV en pacientes con neuritis óptica (Halliday et al. 1972) y una desmielinización silente en la vía visual de pacientes con esclerosis múltiple (Halliday et al. 1973). Actualmente y por convención, las sucesivas ondas resultantes de los PEV con damero se describen por su polaridad y latencia. La P100, el componente de onda mejor estudiado, muestra una oscilación positiva aproximadamente a los 100 ms de la presentación del estímulo.

En 1995 la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión *"International Society for Clinical Electrophysiology of Vision"* (ISCEV) recoge y estandariza una serie de procedimientos para el registro de PEV (Harding et al. 1996). Se normalizan la base tecnológica (tipo y calibración de los estímulos, localización de los electrodos y parámetros de registro) y el protocolo clínico (preparación del paciente, toma de datos y medidas, descripción de las respuestas y elaboración de informes).

3.2 Clasificación

Los potenciales eléctricos de la corteza cerebral se pueden clasificar en dos grupos: potenciales espontáneos y potenciales evocados. El electroencefalograma (EEG) refleja la actividad cerebral espontánea y los potenciales evocados la respuesta electrofisiológica a un estímulo externo específico (Fahle, Bach, 2006).

3.2.1 Electroencefalograma

El EEG es el registro gráfico de la actividad eléctrica cerebral que se detecta en el cuero cabelludo mediante electrodos de superficie. Las ondas del EEG se clasifican por su frecuencia, expresada en hercios (Hz), amplitud en microvoltios (μV) y morfología. La actividad alfa del electroencefalograma ($\text{EEG}\alpha$) se registra en la región occipital cuando el sujeto, en estado de vigilia, está relajado y con los ojos cerrados, pero se atenúa o bloquea con la apertura palpebral. La morfología del $\text{EEG}\alpha$ forma un conglomerado sinusoidal compuesto por ondas regulares monomorfas (con amplitudes que oscilan entre 20 y 60 μV) que se repiten con una frecuencia comprendida entre 8 y 13 Hz (Andriola, 1990; Lesny, 1962).

3.2.2 Potenciales evocados

Los potenciales evocados son señales bioeléctricas que se detectan en determinadas áreas del sistema nervioso central y periférico. Se generan en forma de ondas electrofisiológicas, como respuesta a la presentación de determinados estímulos que inducen o provocan cambios en la actividad eléctrica local, en correlación con las variaciones realizadas en los parámetros estimulares. El registro y análisis de dichas ondas permite estudiar los diferentes estadios de procesamiento de la actividad nerviosa, lo que unido a su carácter inocuo, no invasivo e indoloro los hace una valiosa extensión del examen clínico. Los potenciales evocados pueden ser utilizados para evaluar la función sensorial periférica, para evaluar la integridad funcional de las vías sensoriales de proyección del SNC o ambas (American Clinical Neurophysiology Society, 2006b).

En términos generales, se entiende por potencial evocado todo cambio de la actividad electrofisiológica detectada en cualquier punto del cerebro, provocada por la estimulación de cualquiera de las vías y/o receptores sensoriales (Spehlmann, 1985). Se describen por sus magnitudes de tensión máxima y mínima (amplitud) y por el tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la generación del pico máximo de onda (latencia) (American Clinical Neurophysiology Society, 2006b). Según la procedencia del estímulo los potenciales evocados se clasifican en:

- **Endógenos**, se relacionan con procesos psicológicos, son independientes de la modalidad de la vía estimulada y de las cualidades del estímulo.
- **Exógenos**, son debidos a la aplicación directa de un estímulo físico externo sobre una vía sensorial.

Los potenciales endógenos, conocidos como Potenciales Evocados de Larga Latencia o Potenciales Relacionados con Eventos, se originan una vez que el estímulo ha alcanzado la corteza primaria entre los 100 y 1000 ms. Se identifican con la actividad cerebral de los procesos internos y resultan útiles para el estudio de diversas variables cognitivas. Entre otros se encuentran los potenciales de intención o preparación que preceden a un movimiento voluntario, los potenciales de anticipación o elaboración de respuesta a un estímulo que se esperaba y que fue omitido, etc., siendo el más estudiado la denominada P300 (Donchin et al. 1984).

Los potenciales exógenos se originan en las vías aferentes que comunican los órganos sensoriales con la corteza primaria. Existe una relación directa entre el estímulo presentado y la respuesta electrofisiológica medida, que viene determinada por las cualidades intrínsecas del estímulo y por las de la vía sensitiva estimulada. Cada sistema sensorial presenta una velocidad de conducción específica, que depende a su vez, del número de sinapsis, tipo de axones y localización de los generadores de los componentes de onda (Spehlmann, 1985). Se clasifican, atendiendo a la vía sensorial estimulada, en: visuales, auditivos y somatosensoriales. Otros sistemas sensoriales como el olfativo, nociceptivo y gustativo han sido explorados mediante esta técnica, si bien no se ha normalizado su utilización.

3.3 Potenciales evocados visuales

Desde que fueron descritos (Ciganek, 1961) y estandarizados (Harding et al. 1996) los PEV son un método habitual en la exploración clínica del sistema visual humano. Los PEV representan la respuesta de la corteza visual primaria a estímulos luminosos presentados en cualquier área del campo receptor de la retina. Se generan mediante estímulos que reproducen modificaciones de la luminancia global o del contraste: como un destello luminoso, la alternancia de los colores de un tablero de ajedrez o de una serie de barras (horizontales o verticales), una palabra o figura geométrica situada en alguna parte del campo visual, etc. Esto permite estimular los sistemas fotópico y escotópico de la retina de forma conjunta o individual, lo que proporciona unas ventajas exploratorias no presentes en otros sistemas sensitivos y los constituye en una valiosa herramienta para la exploración de la actividad eléctrica cerebral en humanos (Fahle, Bach, 2006; Teijeira et al. 1998).

3.3.1 Clasificación

Los PEV se clasifican por el método o procedimiento utilizado para estimular la vía visual. Cualquier estímulo que active esta vía es susceptible de elicitar PEV, sin embargo, de los diversos métodos estandarizados, el método más utilizado por la mayoría de neurofisiólogos clínicos es el damero (estímulo estructurado en forma de tablero de ajedrez, con patrón de alternancia abrupta entre cuadros blancos y negros), por su mayor sensibilidad para detectar alteraciones de la vía visual y presentar una mayor estabilidad, intra e intersujetos, en las respuestas registradas (American Clinical Neurophysiology Society, 2006c; Fahle, Bach, 2006; Odom et al. 2004; Spehlmann, 1985).

La ISCEV (Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión) ha estandarizado tres protocolos o procedimientos para el registro de PEV:

- PEV estructurados reversibles (*pattern-reversal*) provocados por damero de cuadros grandes (60 min de arco) o pequeños (15 min de arco), manteniendo la luminancia media del campo estimulado constante.

- PEV dentro/fuera (*onset/offset*) provocados por damero de cuadros grandes (60 min de arco) o pequeños (15 min de arco), manteniendo la luminancia media del campo estimulado constante.
- PEV flash provocados por un breve incremento de luminancia (flash) que subtiende un campo visual de al menos 20°.

Otros protocolos y procedimientos, especializados para el registro de PEV, no regulados por la ISCEV son:

- PEV en estado estacionario (*steady-state*)
- PEV de barrido (*sweep*)
- PEV con movimiento (*motion*)
- PEV cromáticos (color) (*chromatic*)
- PEV binoculares (dicópticos) (*dichoptic*)
- PEV estereo-elicitados (*stereo-elicited*)
- PEV multicanal (*multi-channel*)
- PEV por hemicampos (*hemi-field*)
- PEV multifocales (*multifocal*)
- PEV multifrecuencia (*multi-frequency*)
- PEV con gafas LED (*LED goggle*)

3.3.2 Procedimiento de registro

Para el registro electrofisiológico de PEV con damero alternante la ISCEV ha seleccionado y estandarizado una serie de pruebas fundamentadas en un conjunto de estímulos y condiciones de registro que proporcionan información clínica esencial y que pueden ser realizadas por la mayoría de laboratorios de electrofisiología clínica de todo el mundo (Odom et al. 2010).

Estímulos

El estímulo estándar es un tablero de ajedrez (damero) de alto contraste de luminancia, formado por igual número de cuadros blancos y negros, que reproduce ciclos de inversión abrupta del patrón estimular con una frecuencia de 1 Hz. El tamaño de campo del estímulo se especifica en grados de ángulo visual y la distancia de visión puede ajustarse entre 50 y 150 cm para obtener un tamaño de campo adecuado. Situando al sujeto a 114.58 cm de distancia del monitor de estimulación, para dameros con cuadros de 2 centímetros de lado, cada cuadro subtende en la retina un ángulo visual de 1 grado (Odom et al. 2010; Brigell et al. 2003).

La luminancia y el contraste del estímulo deben ser uniformes en todo el campo visual, admitiéndose hasta un 30% de variación entre el centro y la periferia. El contraste se define por la fórmula de Michelson y la luminancia media del campo estimulado (L_m) es el promedio de los valores máximo y mínimo de luminancia, tomados en diferentes áreas del centro y periferia del estímulo. En el procedimiento de estimulación estándar la luminancia debe estar comprendida entre 40 y 60 cd/m^2 y el contraste ha de ser igual o mayor al 80%. La luminancia ambiente es la media de las luminancias tomadas en varios puntos alrededor del dispositivo de estimulación. Los PEV son relativamente insensible a los efectos de cambios de luminancia ambiente, pero ésta se debe mantener lo más constante posible (Odom et al. 2010; American Clinical Neurophysiology Society, 2006c).

Electrodos

Para detectar la señal electrofisiológica en el cuero cabelludo se recomienda utilizar electrodos de superficie de oro o de cloruro de plata. La piel debe estar limpia y se ha de utilizar un gel electroconductor para asegurar una conexión eléctrica estable. La impedancia de los electrodos debe estar por debajo de 5 $\text{k}\Omega$, sin que haya diferencias superiores al 20% entre electrodos (Odom et al. 2010).

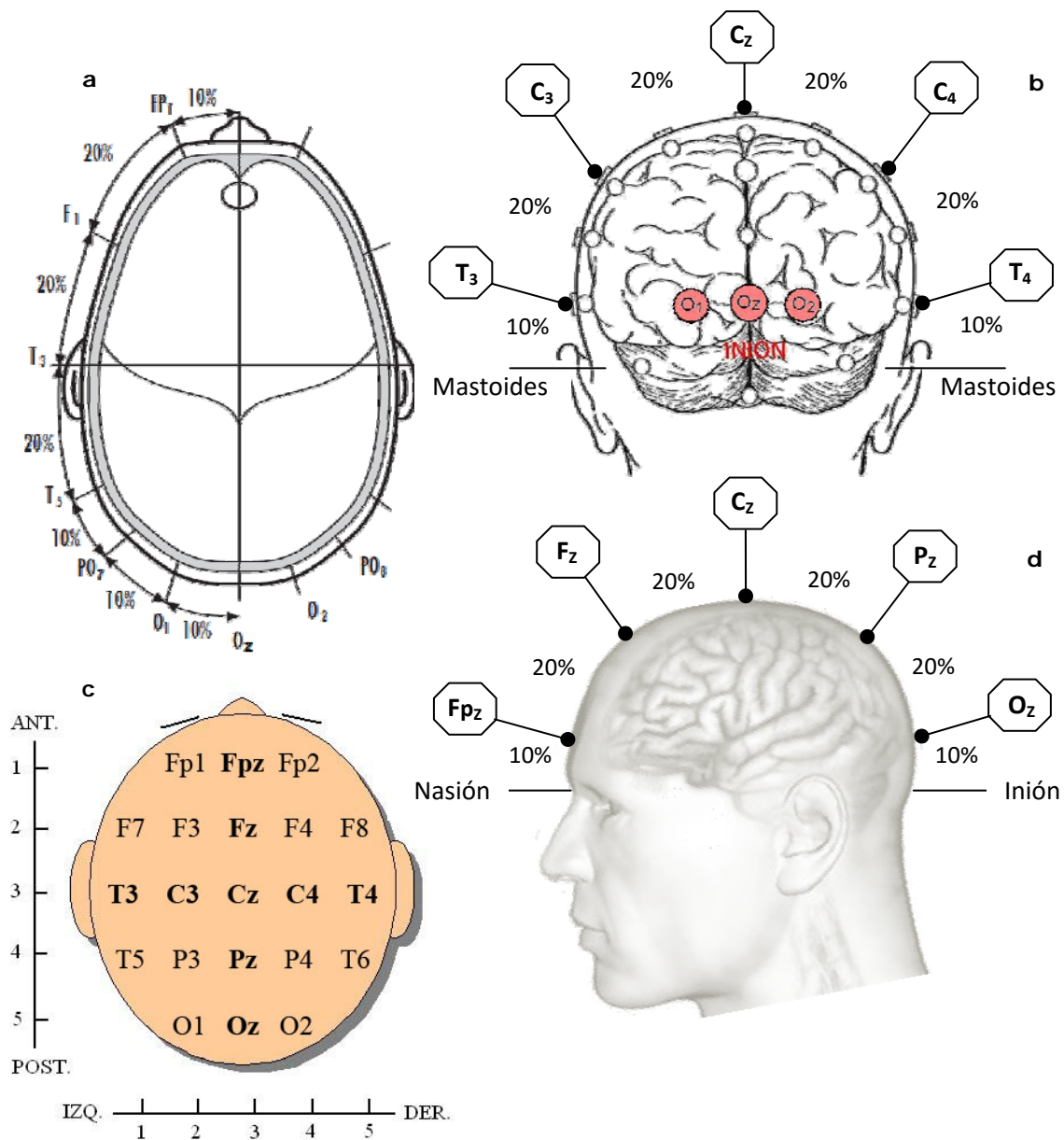


Figura 1.3.3. Ubicación de los electrodos según el sistema internacional 10-20: **a)** Corte transversal que muestra la localización de diferentes electrodos y sus denominaciones. El electrodo activo central (O_z) se encuentra en la región occipital de la línea media sagital, junto a él se localizan los electrodos laterales (O_1 y O_2) a una distancia del 10% sobre la longitud del arco que se forma entre los mastoides, cada uno de estos electrodos forma un ángulo de 18° con respecto a la línea media sagital. **b)** Vista occipital del cráneo con las divisiones del arco coronal, formado entre los mastoides. Se muestra la ubicación de los electrodos activos (O_1 , O_z y O_2). **c)** Vista superior de la ubicación de los electrodos y sus descriptores en el cuero cabelludo. **d)** Vista lateral del cráneo con las divisiones del arco sagital, formado entre nasión e inión. El electrodo activo (O_z) se ubica occipitalmente sobre un 10% de la longitud de dicho arco, formando un ángulo de 18° con respecto a inión. El electrodo de masa (C_z) se ubica en la intersección con la línea media coronal al 50% de longitud del arco sagital, formando un ángulo de 90° con respecto a la línea nasión-inión. El electrodo de referencia (F_z) se ubica frontalmente sobre un 30% de la longitud de dicho arco, formando un ángulo de 54° con respecto a nasión.

Para la ubicación de los electrodos en el cuero cabelludo se sigue el sistema internacional 10-20. Según este sistema los electrodos y sus descriptores se distribuyen sobre la bóveda craneal dividiendo ésta en porciones del 10 o 20%. Se dividen las longitudes del arco formado por los huesos del cráneo en dos direcciones: siguiendo el plano sagital entre nasión e inión en la dirección antero-posterior y siguiendo el plano coronal entre los mastoides en la dirección izquierda-derecha (figura 1.3.3). Los electrodos activos (O_1 , O_z y O_2) se colocan en el cuero cabelludo del lóbulo occipital (corteza visual), el electrodo de referencia (F_z) se sitúa sobre la línea media del lóbulo frontal y el electrodo de masa, conectado a tierra, se ubica en un punto relativamente indiferente (frente, vértice superior de la bóveda craneal, mastoides, lóbulos de la oreja, etc.) (Odom et al. 2010; American Clinical Neurophysiology Society, 2006a). Dada la organización retinotópica de la corteza visual primaria, el electrodo occipital medio (O_z) capta la respuesta foveal en la corteza estriada. Este mismo electrodo sirve para las respuestas de uno y otro ojo, facilitando la comparación entre ellos. Los electrodos laterales (O_1 y O_2) son más útiles cuando se realiza estimulación por hemicampos (American Clinical Neurophysiology Society, 2006c).

Parámetros de registro

La señal se almacena como el valor numérico de la diferencia de potencial entre cada electrodo activo y la referencia que se considera neutra. Los amplificadores deben estar eléctricamente aislados del paciente y deben cumplir con las normas actuales de seguridad para equipos de grabación biológica. Los filtros analógicos de paso alto y paso bajo deben establecerse entre los valores ≤ 1 y ≥ 100 Hz, respectivamente. La señal analógica debe ser digitalizada a una frecuencia de muestreo mínimo de 500 muestras por segundo, con una resolución mínima de 12 bits. El tiempo de análisis mínimo (tiempo de barrido) es de 250 ms y el número mínimo de barridos (segmentos de análisis) por promedio debe ser igual o superior a 64 (Odom et al. 2010).

La nomenclatura que se utiliza para definir los registros se compone de una letra que identifica la polaridad de la onda (N-negativo vs. P-positivo) y un número que indica el tiempo (en milisegundos) que tarda en producirse la respuesta. El registro de

PEV con damero alternante genera una secuencia de ondas característica (componentes de onda), formada por una deflexión inicial negativa que se produce alrededor de los 75 ms (N75), seguida de una prominente onda positiva con una latencia media de 100 ms (P100), un segundo componente negativo a los 135-145 ms aproximadamente (N135 o N145) y una segunda onda positiva que se genera sobre los 200 ms (P200) (Odom et al. 2004; Harding, 1991). Los principales parámetros de análisis de los PEV son la morfología, amplitud y latencia (figura 1.3.4).

- La **morfología** muestra la distribución de las diferentes oscilaciones que componen los PEV y está condicionada, principalmente, por los valores de amplitud y latencia.
- La **amplitud** se mide en microvoltios (μV) y expresa los valores de tensión o diferencia de potencial eléctrico existente entre las áreas del cuero cabelludo donde están ubicados los electrodos del dipolo. Para medir la amplitud de la P100 se recomienda tomar dicho valor desde el pico máximo de la onda anterior (N75) hasta el pico máximo de la P100.
- La **latencia** es el tiempo, expresado en milisegundos (ms), que transcurre desde la presentación del estímulo (cambio en los valores de luminancia) hasta la generación de la respuesta en la corteza estriada (pico máximo de oscilación de onda).

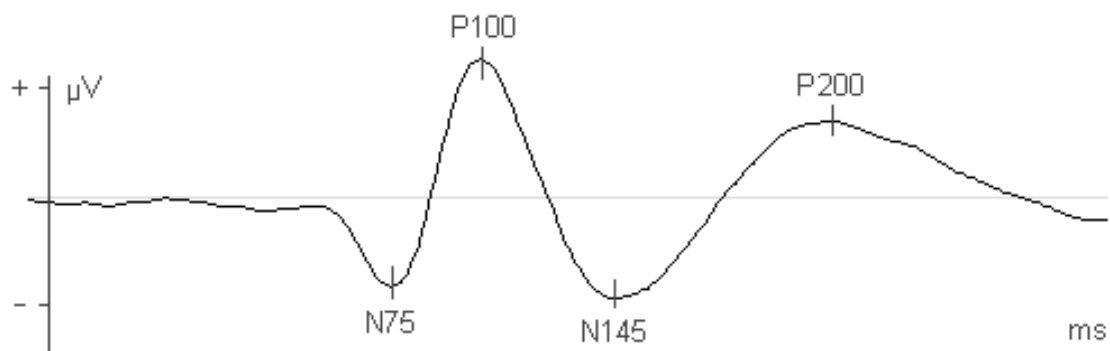


Figura 1.3.4. Componentes de onda que caracterizan los PEV con damero alternante, registrados en el dipolo O_z-F_z en sujetos con visión normal (ondas positivas hacia arriba).

La P100 es el componente de onda de mayor relevancia clínica, se genera en los 10° centrales del campo visual y muestra, relativamente, pocas variaciones intersujetos, mínima diferencia interocular para un mismo sujeto y gran estabilidad en las mediciones repetidas en el tiempo. Los valores de amplitud y latencia de la P100 pueden estar afectados por parámetros fisiopatológicos como el estado de preservación de la vía visual (principalmente de la mácula lútea y de las vainas de mielina que recubren al nervio óptico) y por parámetros no-fisiopatológicos como la complejidad del estímulo (tamaño y contraste de los cuadro del damero), luminancia media, edad y sexo del paciente, número de sinapsis que intervienen, mala fijación y midriasis-miosis. Por todo ello, se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios datos normativos (Holder et al. 2010; Odom et al. 2010; Zemon, Gordon, 2006; Nakamura et al. 2000).

3.3.3 Electrogénesis de los potenciales corticales

La actividad eléctrica cerebral se entiende como una secuencia de mapas de campos eléctricos momentáneos (distribución topográfica de los potenciales corticales). La señal de electroencefalografía contiene la suma de la actividad de diferentes poblaciones neuronales de distintas áreas cerebrales y también puede recoger actividad eléctrica de origen extracerebral (artefactos). El EEG está formado por un complejo de ondas electrofisiológicas que se detectan en el cuero cabelludo como resultado de la actividad de las neuronas piramidales de la corteza (potenciales postsinápticos). Las aferencias provenientes del tálamo generan picos de onda positivos (figura 1.3.5) y los picos de onda negativos son generados por aferencias del cuerpo calloso procedentes de la corteza contralateral (Fahle, Bach, 2006). Las aferencias sensoriales que llegan a la corteza visual, provocan secuencias características de ondas en el trazado electroencefalográfico, presentando una relación estable en el tiempo con relación al patrón estimular. Los PEV son potenciales evocados corticales que se pueden extraer, mediante promediación, de la actividad electroencefalográfica registrada en el cuero cabelludo del lóbulo occipital. El PEV es el resultado de promediar la actividad fásica del EEG generada en la corteza visual (principalmente en V1 y V2) en respuesta a una estimulación repetida un determinado número de veces (Odom et al. 2004).

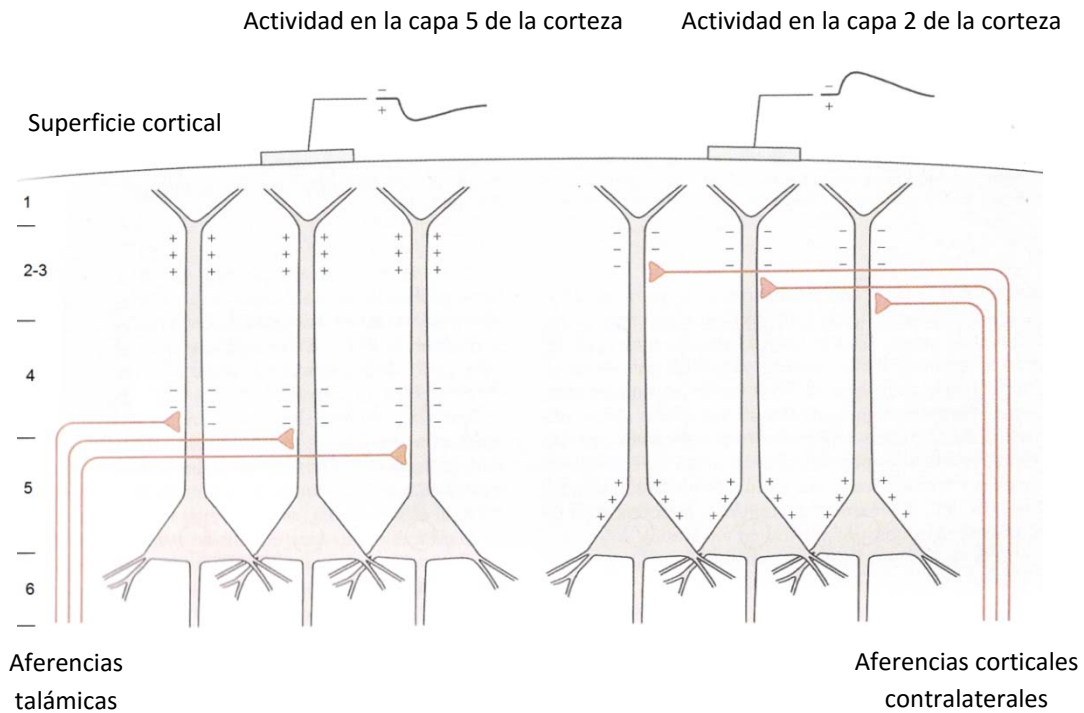


Figura 1.3.5. Actividad eléctrica de las neuronas piramidales de la corteza cerebral, registrada sobre el cuero cabelludo mediante electrodos de superficie (picos positivos hacia abajo).

Los generadores neuronales de los componentes de onda de los PEV no están definidos con claridad. En los seres humanos, gran parte de la corteza visual primaria se encuentra en las fisuras (anfractuosidades) y no en la superficie cortical del polo occipital (circunvoluciones). En este sentido, la mayoría de potenciales eléctricos se generan en los surcos, en múltiples ubicaciones simultáneamente. Las investigaciones para estimar la ubicación de las fuentes corticales, realizadas con registros multicanal, resonancia magnética funcional de la actividad visual ([figura 1.3.6](#)) y los modelos con dipolos, apoyan la interpretación de que la corteza visual primaria (corteza estriada, área 17 de Brodman o V1) es la fuente de los primeros componentes de los PEV (N75) anteriores a la P100 ([Slotnick et al. 1999](#); [Towle et al. 1995](#)).

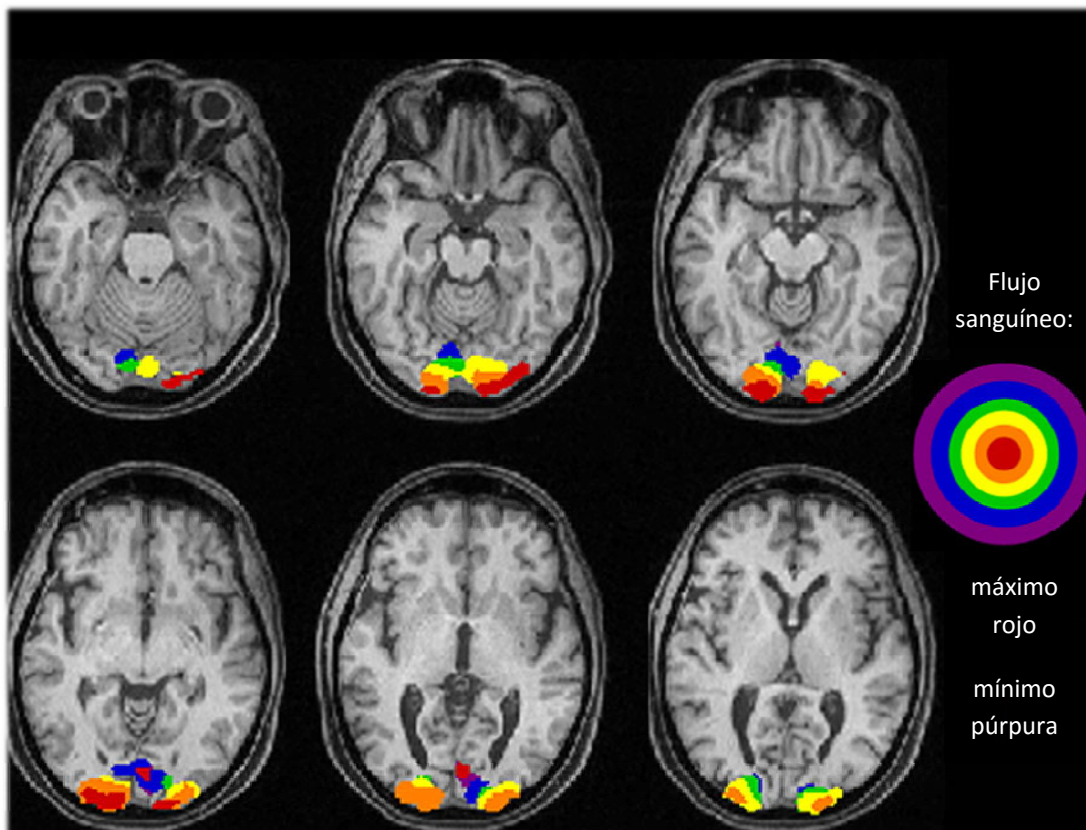


Figura 1.3.6. Secciones de resonancia magnética funcional de las áreas visuales que muestran actividad durante la estimulación con damero (máximo y mínimo flujo sanguíneo). Debido a la idiosincrasia individual de la corteza y proyecciones visuales, la actividad cerebral en la zona occipital varía considerablemente y determinar el origen anatómico de los componentes de los PEV resulta bastante difícil. Como se muestra en las imágenes, múltiples generadores interactúan a diferentes niveles en las áreas visuales, lo que determina que la ubicación de la fuente y el número de campos dipolares que se generan, deriva de una complicada interacción entre estas áreas.

Estos hallazgos sugieren que la N75 puede representar una respuesta inicial de la corteza estriada y que los principales componentes del PEV se generan a partir de la actividad de las diferentes poblaciones neuronales de la corteza estriada (Holder et al. 2010). La primera fase del componente P100 (latencia de inicio 72-80 ms, latencia pico 98-110 ms) probablemente se genera en la corteza extraestriada dorsal de la circunvolución occipital media, mientras que la fase tardía del componente (latencia de

inicio 110-120 ms, latencia pico 136-146 ms) se puede localizar en la corteza extraestriada ventral de la circunvolución fusiforme (Di Russo et al. 2002). Diversos estudios han identificado la fuente del componente negativo tardío (N145) en la corteza visual extraestriada, mientras que otros llegaron a la conclusión de que se genera en la corteza calcarina, tanto en áreas estriadas como extraestriadas. Posiblemente surja a partir de varias áreas, incluyendo una fuente profunda del lóbulo parietal, surco parietal transverso, áreas occipitales ventrales (VP, V4v y V4/V8) y áreas occipitales dorsales (V3A/V7) (Di Russo et al. 2005; Ikeda et al. 1998).

3.3.4 Aplicaciones clínicas

El fundamento de las pruebas electrofisiológicas es proporcionar evidencia objetiva, en los diferentes niveles de procesamiento, que permita una localización precisa de las disfunciones visuales (figura 1.3.7). Cualquier anomalía que afecta a la vía o corteza visual puede afectar a los PEV, las alteraciones en los registros no son específicas y pueden producirse en una amplia variedad de condiciones oftalmológicas y neurológicas. El tipo de anomalía puede ayudar al diagnóstico diferencial y debe interpretarse en concordancia al cuadro clínico y otros resultados de electrodiagnóstico visual. La interpretación debe incluir descripciones sobre la normalidad-anormalidad de los resultados en relación con los datos normativos, así como la comparación entre ojos y registros anteriores (Holder et al. 2010; Odom et al. 2010).

Los PEV pueden aportar información diagnóstica importante en relación a la integridad funcional del sistema visual, en especial de la función macular de la retina, del nervio óptico, del quiasma y de la corteza visual (Odom et al. 2010; Katsumi et al. 1994; Holder, 1978). La estimulación con damero de campo completo es adecuada para evaluar las vías visuales anteriores, mientras que la estimulación por hemisferios es más eficaz en la evaluación de la función postquiasmática (Tobimatsu, Celesia, 2006). Un incremento en la latencia es una medida sensible al retraso en la conducción aferente causado por la desmielinización del nervio óptico (Brigell et al. 1994) y un escotoma central atenúa significativamente la amplitud del PEV (Geer, Spafford, 1994). Con la edad la función de la retina y de la corteza visual también se deterioran, por lo que en

ancianos la amplitud de los PEV disminuye, mientras que su latencia aumenta (Justino et al. 2001). En el ámbito de la neuropediatría y de la oftalmología pediátrica los PEV también han mostrado utilidad clínica como técnica de apoyo al diagnóstico (Recasén Linares et al. 2001; Penne et al. 1987). En retinopatías como la retinosis pigmentaria son de especial utilidad, permitiendo obtener resultados en pacientes que muestran respuestas abolidas o no detectables con otras técnicas electrofisiológicas de diagnóstico visual como el ERG (Holopigian et al. 2005; Gränse et al. 2004; Paranhos et al. 1999).

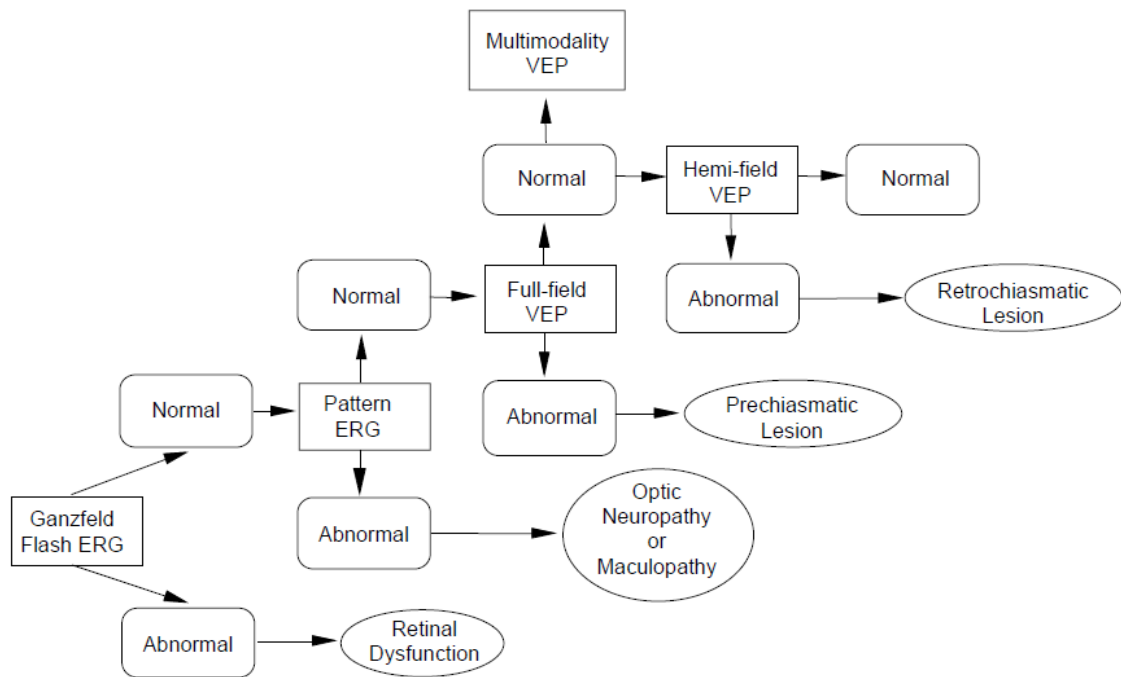


Figura 1.3.7. Algoritmo secuencial para la evaluación de las funciones visuales. El ERG flash se utiliza para evaluar la función de los fotorreceptores de la retina y de las células bipolares, aunque no exclusivamente. El ERG con damero sirve para evaluar preferiblemente la función de las células ganglionares. Los PEV de campo completo por lo general reflejan la función de las vías visuales anteriores, mientras que los PEV por hemisferios son más indicados para evaluar la función postquiasmática. Los PEV multimodales pueden ser de utilidad para evaluar las subdivisiones funcionales de la vía visual. Adaptado de (Tobimatsu, Celesia, 2006).

3.4 PEV en pacientes RP

Una búsqueda avanzada de bibliografía, realizada en la base de datos Scopus con los términos "*retinitis pigmentosa*" AND "*visual evoked potentials*", muestra un total de 440 documentos publicados entre los años 1966 y 2015. Las principales áreas de conocimiento, relacionadas con las publicaciones, son la medicina (379) y la neurociencia (158) y el tipo de publicación más utilizado es el artículo (306), seguido de las revisiones (78) y el capítulo de libro (30). Las principales fuentes editoriales por número de publicaciones son:

- Investigative Ophthalmology and Visual Science (42)
- Documenta Ophthalmologica (29)
- Vision Research (18)
- Progress in Retinal and Eye Research (11)
- Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology (10)

En la mayoría de publicaciones sus autores son de Estados Unidos (151), Reino Unido (67), Alemania (50), Italia (38), Japón (30), Australia (21) y España (14). Los autores con mayor número de publicaciones a nivel internacional son:

- **Falsini, Benedetto** (13). Catholic University Sacro Cuore - A. Gemelli, Italia.
- **Hood, Donald C.** (12). Columbia University in the City of New York, Departments of Psychology and Ophthalmology. Nueva York, Estados Unidos.
- **Holder, Graham E.** (9). Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. Londres, Reino Unido.
- **Parisi, Vincenzo** (9). G.B. Bietti Foundation IRCCS, Department of Neurophysiology of Vision and Neurophthalmology. Italia.

Entre los artículos más citados se encuentran:

- Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina ([Chow, Chow, 1997](#)) (citado 174 veces).
- An interocular comparison of the multifocal VEP: A possible technique for detecting local damage to the optic nerve ([Hood et al. 2000](#)) (150).

- Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes ([Hood, Zhang, 2000](#)) (98).

Entre las revisiones más citadas están:

- Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye ([Krinsky et al. 2003](#)) (341).
- Assessing retinal function with the multifocal technique ([Hood, 2000](#)) (303).
- Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis ([Holder, 2001](#)) (158).

De las publicaciones con autores españoles, las más citadas son:

- Comprehensive SNP-chip for retinitis pigmentosa-Leber congenital amaurosis diagnosis: New mutations and detection of mutational founder effects ([Pomares et al. 2010](#)) (15).
- Iron, zinc, and copper in retinal physiology and disease ([Ugarte et al. 2013](#)) (9).
- Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases ([Cuenca et al. 2014](#)) (4).
- Effects of contrast, eccentricity and position in the detection of visual stimuli in humans ([Mancebo-Azor et al. 2009](#)) (3).

El registro de PEV con damero alternante puede proporcionar evidencia clínica sobre el estado de preservación de la retina en pacientes RP, aportando información objetiva sobre la función residual del área foveal (resto visual). Los estudios realizados con esta técnica muestran, de forma consistente, alteraciones en los parámetros de registro que reflejan la distrofia retiniana que se produce en estos pacientes como consecuencia del inicio y progresión de la enfermedad ([Janaky et al. 2008](#); [Alexander et al. 2005](#); [Holopigian et al. 2005](#); [Gränse et al. 2004](#); [Paranhos et al. 1999](#); [Papathanasopoulos, Papakostopoulos, 1994](#)).

Los trabajos realizados en pacientes RP registran una atenuación significativa de la amplitud del componente P100 y un incremento significativo de la latencia de dicha onda, pero entre ellos difieren en el tamaño del damero utilizado. Los estudios con estímulos de diferente tamaño, realizados en sujetos normales, han demostrado que los parámetros de la P100 se modifican con las variaciones en el tamaño del damero (Nakamura et al. 2000; Rimmer et al. 1989). La mayoría de estudios clínicos se realizan con dameros de 60 y 15 min de ángulo visual, que se corresponde con las frecuencias espaciales dominantes 0.71 y 2.83 c/g, respectivamente. Los experimentos con reducción del contraste muestran que, en sujetos sanos, la respuesta se satura por encima del 20-30% de contraste y en pacientes RP se han documentado evidencias que reflejan pérdidas en la sensibilidad al contraste de los estímulos (Zemon, Gordon, 2006; Fahle, Bach, 2006; Alexander et al. 2005). Sin embargo existen pocos datos sobre cómo los parámetros de la P100 varían, en estos pacientes, cuando se utilizan dameros con diferentes tamaños para generar el PEV y cómo estos resultados correlacionan con los obtenidos en sujetos normales, utilizando estímulos con diferentes valores de contraste y tamaño de damero.

El procedimiento de registro de los PEV se realiza, de forma habitual, mediante estimulación monocular y la mayor parte de trabajos con pacientes RP están realizados sobre el ojo derecho. Los estudios con PEV binoculares, en sujetos con visión normal, muestran un incremento significativo de los valores de amplitud del registro binocular, en comparación con la respuesta monocular, sin que se observen diferencias significativas entre las latencias monocular y binocular (Hale et al. 2005; Skrandies, 2001; Penne et al. 1987; Apkarian et al. 1981; Ciganek, 1970). Pero no hay datos suficientes, sobre las magnitudes de amplitud y latencia de la P100 en pacientes RP, en estudios de comparación interocular (monocular derecho vs. monocular izquierdo) y monocular frente a binocular.

CAPÍTULO II: OBJETIVOS

El presente estudio tiene por objeto evaluar, mediante la realización de registros electrofisiológicos, el estado de preservación de la función visual en una muestra de pacientes de la provincia de Granada diagnosticados con retinosis pigmentaria (RP).

Objetivos

- 1-** Estudiar en voluntarios sanos los PEV obtenidos con registros monoculares y binoculares con siete tamaños de damero y cuatro contrastes de luminancia.
- 2-** Estudiar en pacientes RP los PEV obtenidos con registros monoculares y binoculares con siete tamaños de damero al 100% de contraste de luminancia.
- 3-** Analizar los valores de latencia y amplitud de la P100 en los registros obtenidos.

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación ha seguido la Declaración de Helsinki, el protocolo experimental fue aprobado por el comité ético de la Universidad de Granada y todos los sujetos, tras ser informados de los procedimientos experimentales, dieron su conformidad por escrito para participar en el estudio.

1 DISEÑO EXPERIMENTAL

Para alcanzar los objetivos propuestos se diseñaron las pruebas y procedimientos a seguir para obtener información experimental sobre el estado de preservación de la función visual de los participantes. Con el diseño experimental se establecieron los grupos de sujetos, condiciones experimentales y variables a manipular (variables independientes), a medir (variables dependientes) y controlar (variables extrañas) que formarían parte del estudio.

1.1 Grupos experimentales

Grupo control

Formado por 32 voluntarios sanos, divididos en dos grupos de edad y un subgrupo extraído de uno de ellos:

- C₁ (24 voluntarios adultos)
- C₂ (8 voluntarios jóvenes)
- C_{1A} (8 sujetos extraídos de forma aleatoria del grupo C₁)

Grupo patológico

Formado por 35 pacientes RP, del cual derivaron 5 subgrupos (2 sin respuesta en los PEV y 3 con respuesta) y un grupo formado por los subgrupos con respuesta:

- Grupo RP (RP₁, RP₂ y RP₃)
 - RP₀ (9 pacientes)
 - RP₁ (8 pacientes)
 - RP₂ (8 pacientes)
 - RP₃ (8 pacientes)
 - EXC (2 pacientes)

1.2 Condiciones experimentales

EEG (2 condiciones):

- Ojos abiertos
- Ojos cerrados

PEV (3 condiciones):

- Monocular derecho
- Monocular izquierdo
- Binocular

1.3 Variables independientes

EEG:

- Presencia-ausencia de luz en la retina

PEV (damero con diferentes tamaños y contraste de luminancia):

- Tamaño (7 valores): 0.18, 0.35, 0.71, 1.41, 2.83, 5.66 y 11.32 c/g
- Contraste (4 niveles): 6, 16, 78 y 100%

1.4 Variables dependientes

EEG (rango de normalidad-anormalidad del ritmo alfa):

- Normal
- Alterado
- Abolido

PEV (parámetros de la P100 registrada en el dipolo O_z-F_z):

- Morfología
- Amplitud (pico-pico)
- Latencia

1.5 Variables extrañas

- Artefactos eléctricos por perturbaciones de red
- Artefactos eléctricos procedentes de actividad extracerebral
- Efecto de secuenciación por el orden de realización de las pruebas
- Efecto del experimentador
- Influencia de los ritmos circadianos
- Cansancio
- Mala fijación
- Midriasis-miosis

2 SUJETOS

El presente estudio se ha realizado en sujetos sanos y pacientes con retinosis pigmentaria. Atendiendo al objetivo perseguido los participantes se han organizado en diversos grupos experimentales, parcialmente pareados en número, sexo y edad.

2.1 Controles

En el estudio han participado 32 voluntarios sanos (9 hombres y 23 mujeres) con visión normal o corregida (agudeza visual $\log\text{MAR} \leq 0.00$), sin alteraciones en la percepción de los colores, ni reducción del campo visual y edades comprendidas entre 19 y 60 años (edad media \pm desviación típica, 32.97 ± 12.18 años). Atendiendo a criterios experimentales, los sujetos de este grupo se dividieron en dos grupos de edad (C_1 adultos y C_2 jóvenes). Un tercer grupo (C_{1A}), pareado en número y sexo al grupo C_2 , se extrajo de forma aleatoria del grupo C_1 .

- C_1 . Grupo compuesto por 24 adultos sanos (7 hombres y 17 mujeres), con edades comprendidas entre 22 y 60 años (media 38.67 ± 10.88 años).
- C_2 . Grupo formado por 8 jóvenes sanos (2 hombres y 6 mujeres), con edades comprendidas entre 19 y 21 años (media 19.38 ± 0.74 años).
- C_{1A} . Subgrupo extraído al azar del grupo C_1 , formado por 8 adultos sanos (2 hombres y 6 mujeres), con edades comprendidas entre 22 y 54 años (media 38.50 ± 13.29 años).

2.2 Pacientes

El grupo patológico estuvo compuesto por 35 pacientes de la provincia de Granada diagnosticados con retinosis pigmentaria (7 hombres y 28 mujeres), con edades comprendidas entre 11 y 65 años (media 40.60 ± 13.83 años). En once de ellos no se obtuvo respuesta en los PEV y se descartaron del análisis estadístico por carecer de magnitudes de la P100. En la [tabla III.I](#) se incluyen los pacientes con respuesta (grupo RP), que quedó formado por 24 sujetos (6 hombres y 18 mujeres) con un rango de edades comprendido entre 11 y 57 años (media 39.71 ± 13.91 años) y un tiempo de evolución de la enfermedad entre 3 y 44 años (media 20.42 ± 11.82 años).

Tabla III-I. Relación de pacientes incluidos en el análisis estadístico (grupo RP).

ID	SEXO	EDAD	AÑOS EVOLUCIÓN	AGUDEZA VISUAL (logMAR)		HERENCIA GENÉTICA
				OD	OI	
R01	V	52	44	0,40	1,30	CE
R03	M	40	25	0,40	0,40	CE
R04	M	53	8	0,54	0,54	AD
R06	M	48	30	0,70	0,70	CE
R12	M	54	22	0,40	0,18	CE
R13	M	51	39	0,18	0,18	AR
R14	V	35	20	0,00	0,00	AR
R15	M	55	40	0,00	0,18	CE
R16	M	48	36	0,40	0,40	AD
R17	M	29	19	1,00	1,00	AR
R21	M	52	12	1,30	1,30	CE
R22	M	42	12	0,18	0,00	CE
R23	M	57	20	0,40	0,40	CE
R24	M	38	23	0,18	0,40	CE
R25	V	25	15	0,18	0,18	AD
R26	M	23	10	0,00	0,00	AD
R27	M	16	8	0,00	0,00	AD
R28	M	50	6	0,40	0,40	CE
R29	M	35	25	0,40	0,40	AD
R30	V	30	22	0,40	0,40	AD
R31	M	48	33	0,54	0,18	CE
R33	V	15	6	0,00	0,00	LX
R34	V	46	12	0,18	0,18	CE
R35	M	11	3	0,00	0,00	AD

Sexo: V (varón), M (mujer). **Agudeza visual (logMAR):** OD (ojo derecho), OI (ojo izquierdo). **Patrón de herencia genética:** AR (autosómico recesivo), AD (autosómico dominante), LX (ligado al cromosoma X), CE (caso esporádico).

Este grupo representa una muestra de población muy heterogénea en relación a la edad, patrón de herencia genética, afectación del campo y agudeza visual, y demás sintomatología de la enfermedad. Además, se observa una gran variabilidad en el periodo de inicio, años de desarrollo y modo de evolución. Dos tercios de los pacientes, aproximadamente, desarrollaron la enfermedad durante el periodo que comprende la infancia (33.33%) y la adolescencia (37.50%), mientras que el resto de afectados, un grupo algo menor (29.17%), la desarrolló en la edad adulta. En la mayoría de casos, los enfermos padecieron una pérdida lenta y progresiva de la función visual, sin embargo en algunos casos la irrupción se produjo de forma abrupta con alternancia entre periodos de estabilidad y recidivas de empeoramiento.

2.2.1 Agudeza visual

Para evaluar la agudeza visual (AV), de cada uno de los participantes en el estudio, se realizaron pruebas optométricas mediante optotipos Snellen y los valores obtenidos se convirtieron al logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR).

La fracción de Snellen se puede obtener en:

- Pies (**20/x**)
- Metros (**6/x**)

donde:

- *x* representa la distancia mínima a la que se reconoció el carácter del optotipo.

El resultado de resolver la fracción de Snellen es el valor equivalente decimal. El ángulo mínimo de resolución (MAR), se calcula realizando el inverso del valor decimal de AV.

$$MAR = 1/AV_d \quad \text{y} \quad \log MAR = \log_{10} (1/AV_d)$$

donde:

- *MAR* representa el ángulo mínimo de resolución para que dos puntos del campo visual se vean separados (expresado en minutos de arco).

- AV_d es el valor equivalente decimal de la agudeza visual (resolución de la fracción de Snellen)
- $\log MAR$ es el logaritmo decimal (en base 10) del ángulo mínimo de resolución.

Para que dos puntos del campo visual se discriminen como independientes, se han de impresionar dos conos, separados por otro no impresionado (figura 3.2.1). En este sentido, el mínimo separable o MAR viene determinado por el diámetro de un cono de la foveola ($1.5 \mu\text{m}$ \varnothing aproximadamente).

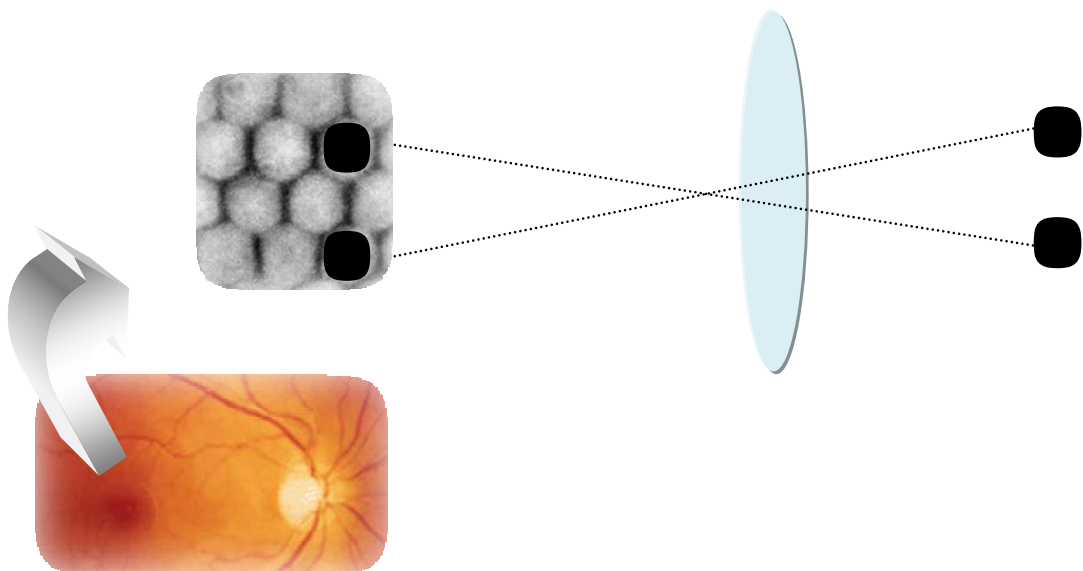


FIGURA 3.2.1. Representación esquemática del ángulo mínimo de resolución (MAR) determinado por el diámetro de un cono de la foveola. Este valor representa la máxima agudeza visual (AV) fisiológicamente posible.

Se considera que se preserva una AV buena si, en las pruebas optométricas, se obtiene un valor $\log MAR \leq 0.00$. Este valor equivale a 20/20 pies o 6/6 metros de los optotipos Snellen, que al resolver la fracción se obtiene un valor equivalente de 1.00 en la escala decimal, el cual subtende en la retina un ángulo visual de 1.00 minutos de arco o 0.017 grados (tabla III.II).

Tabla III-II. Agudeza visual (tabla de equivalencias).

Snellen				MAR	
pies 20/	metros 6/	Decimal	logMAR	min	grados
800	240,0	0,025	1,602	40,00	0,6667
400	120,0	0,050	1,301	20,00	0,3333
200	60,0	0,100	1,000	10,00	0,1667
100	30,0	0,200	0,699	5,00	0,0833
70	21,0	0,286	0,544	3,50	0,0583
50	15,0	0,400	0,398	2,50	0,0417
40	12,0	0,500	0,301	2,00	0,0333
30	9,0	0,667	0,176	1,50	0,0250
25	7,5	0,800	0,097	1,25	0,0208
20	6,0	1,000	0,000	1,00	0,0167
15	4,5	1,333	-0,125	0,75	0,0125
10	3,0	2,000	-0,301	0,50	0,0083
8	2,4	2,500	-0,398	0,40	0,0067
6	1,8	3,333	-0,523	0,30	0,0050
4	1,2	5,000	-0,699	0,20	0,0033
3	0,9	6,667	-0,824	0,15	0,0025
2	0,6	10,000	-1,000	0,10	0,0017
1	0,3	20,000	-1,301	0,05	0,0008

Relación de los optotipos **Snellen** (en pies y metros) con la escala decimal, el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (**logMAR**) y el ángulo mínimo de resolución (**MAR** en grados y minutos de arco).

Dado el carácter heterogéneo de esta patología, la diversidad de edad de los pacientes y los diferentes años de evolución de la enfermedad, la AV de los afectados fluctúa en un rango comprendido entre 0.00 y 1.30 logMAR (media \pm desviación típica: ojo derecho 0.34 ± 0.32 , ojo izquierdo 0.36 ± 0.38).

De los 48 ojos analizados (tabla III.I y figura 3.2.2a), casi el 23% presentan pérdidas de AV graves o moderadas ($\log\text{MAR} \geq 0.54$), en algo más de la mitad de los casos se observan pérdidas de AV leves ($\log\text{MAR} \geq 0.18$ y ≤ 0.40) y sólo preservan buena AV en ambos ojos, cinco de los 24 pacientes estudiados ($\log\text{MAR} = 0.00$).

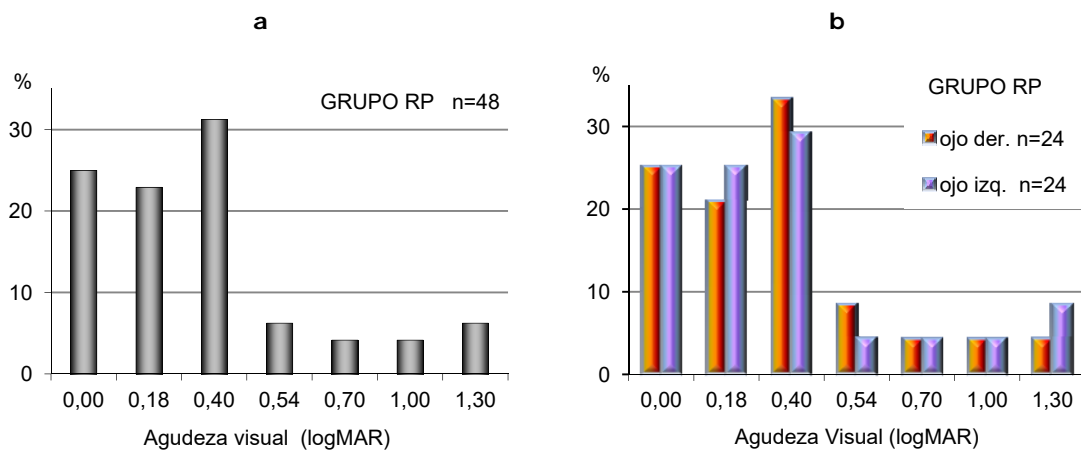


FIGURA 3.2.2. Porcentaje de ojos para cada uno de los valores de agudeza visual (logMAR): **a)** muestra el total de ojos analizados (48 ojos), **b)** representa dicho porcentaje discriminando entre ojo derecho (24 ojos) y ojo izquierdo (24 ojos).

Del total de ojos explorados:

- El 25% (12 ojos) preservan una AV buena (0.00 logMAR).
- Las pérdidas leves de AV representan el 54.16%, que se corresponde con:
 - El 22.91% con valores 0.18 logMAR (11 ojos).
 - El 31.25% con valores 0.40 logMAR (15 ojos).
- Las pérdidas moderadas de AV (10.42%) corresponden a:
 - El 6.25% con valores 0.54 logMAR (3 ojos).
 - El 4.17% con valores 0.70 logMAR (2 ojos).

- Los casos más graves de pérdida de AV (10.42%) están representados por:
 - El 4.17% con valores 1.00 logMAR (2 ojos).
 - El 6.25% con valores 1.30 logMAR (3 ojos).

Cuando los ojos izquierdo y derecho se analizan por separado se observa que éstos no están afectados de forma simétrica (tabla III.I y figura 3.2.2b). El 25% de los pacientes presentan mayores pérdidas de AV en uno de los ojos, en comparación con el otro. Los resultados también muestran que hay mayor número de ojos derechos para los valores 0.40 y 0.54 logMAR y más ojos izquierdos en los valores 0.18 y 1.30 logMAR. Para el resto de valores de AV (0.00, 0.70 y 1.00 logMAR) el porcentaje es el mismo para ambos ojos, teniendo en cuenta que para el valor 0.00 logMAR hay dos sujetos que preservan buena AV solamente en uno de los ojos (R15 ojo derecho y R22 ojo izquierdo) y en el otro ojo presentan una pérdida leve de AV (logMAR = 0.18).

2.2.2 Acromatopsias

Para determinar las posibles alteraciones en la percepción de los colores (acromatopsia o discromatopsia) se utilizó el test de Ishihara, diseñado por el doctor Shinobu Ishihara en 1917. La prueba consiste en una serie de láminas formadas por una confusión de manchas o puntos (de colores y tamaños diferentes) que forman un número visible para los sujetos con visión normal e invisible o difícil de percibir para aquellos con una alteración en la discriminación de los colores. El test consta de 38 láminas, pero usando unas cuantas tarjetas se obtiene un diagnóstico preciso de la severidad del déficit de visión. En la exploración se utilizaron 8 láminas para determinar el grado de discapacidad (figura 3.2.3).

Los pacientes mostraron diferentes grados de afectación en la percepción de los colores: desde los que padecían una dificultad leve en uno de los ojos para identificar alguna de las tarjetas, hasta aquellos que padecían una acromatopsia binocular severa. En el 41.67% de los ojos derechos y el 37.50% de ojos izquierdos se detectó algún tipo de discromatopsia que interfería en la identificación de los dígitos.

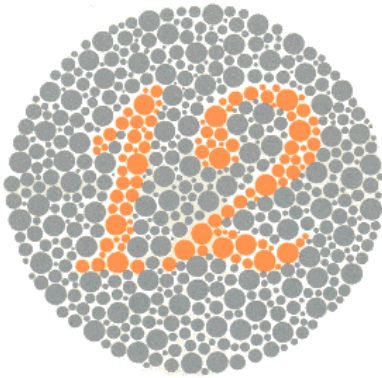
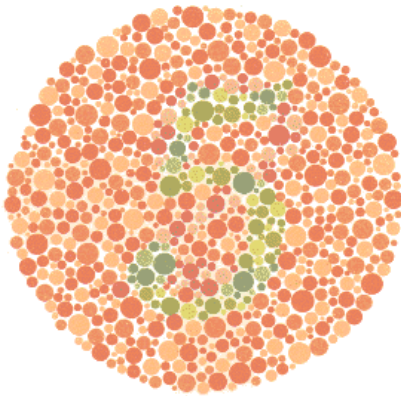
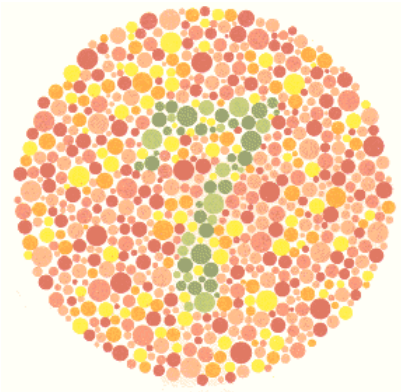


FIGURA 3.2.3. Tarjetas del test de Ishihara utilizadas para el diagnóstico de alteraciones en la percepción de los colores (discromatopsia).

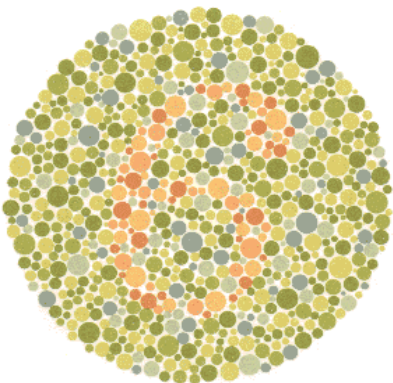
Con visión normal y con deficiencias para percibir los colores debe leerse el número 12.



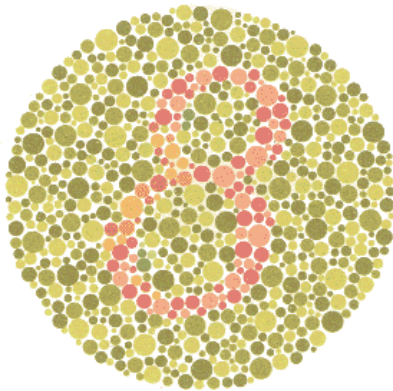
Con visión normal se debe leer el número 5. Con deficiencia para la percepción rojo-verde se leerá el número 2. Quienes padecen ceguera total a los colores no son capaces de leer ningún número.



Quienes tienen visión normal de los colores deben leer el número 7. Quienes tienen deficiencias para percibir los colores no pueden leer ningún número o pueden leerlo incorrectamente.



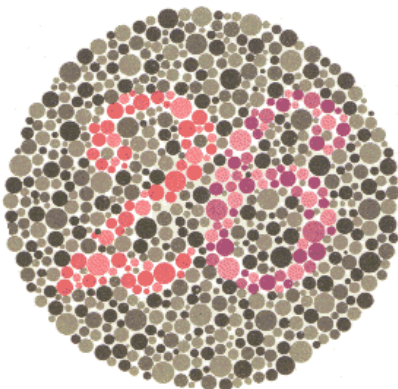
Con visión normal se debe leer el número 6. Con deficiencias para percibir los colores no se puede leer ningún número o se lee incorrectamente.



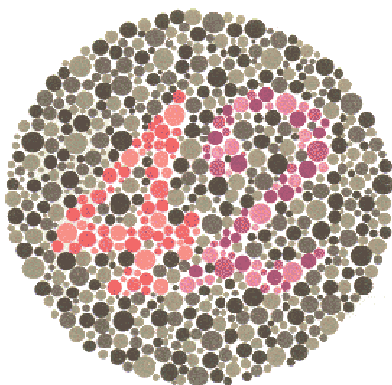
Con visión normal debe leerse el número 8, si se tienen deficiencias para la percepción rojo-verde se leerá el número 3. Quienes tienen ceguera completa a los colores no son capaces de leer ningún número.



Con visión normal debe leerse el número 49. Las personas con deficiencias para percibir el color azul (tritanopía o tritanomalía) no pueden leer ningún número o pueden leerlo incorrectamente.



Con visión normal debe leerse el número 26. En la protanopía y protanomalía severa se puede leer el número 6 y en la protanomalía leve ambos números son leídos pero el número 6 es más claro que el número 2. En la deuteranopía y deuteranomalía severa solo es leído el número 2 y en la deuteranomalía leve ambos son leídos pero el número 2 es más claro que el número 6.



Con visión normal debe leerse el número 42. En la protanopía y protanomalía severa se puede leer el número 2 y en la protanomalía leve ambos números son leídos pero el número 2 es más claro que el número 4. En la deuteranopía y deuteranomalía severa solo es leído el número 4 y en la deuteranomalía leve ambos son leídos pero el número 4 es más claro que el número 2.

2.2.3 Patrón de transmisión genética

Dado el carácter hereditario de esta patología se intentó reconstruir, al menos, tres generaciones del árbol genealógico de cada uno de los pacientes, incluyendo los parientes con vínculos de consanguinidad, siempre que fuese posible, hasta el 2º grado en la línea recta (ascendencia y descendencia) y hasta el 4º grado en la línea colateral.

Los diferentes genotipos de la RP se pueden adquirir, con o sin desarrollo de la enfermedad, debido a componentes de herencia genética. Atendiendo al modelo de herencia mendeliano los distintos patrones de herencia se clasifican en:

- Casos Esporádicos (CE)
- Autosómico Dominante (AD)
- Autosómico Recesivo (AR)
- Ligado al cromosoma X (LX)

En la muestra de pacientes estudiados los distintos patrones de herencia genética se distribuyeron con las siguientes proporciones:

- CE (50.00%) 12 casos
- AD (33.33%) 8 casos
- AR (12.50%) 3 casos
- LX (4.17%) 1 caso

Se constataron dos casos con antecedentes de endogamia, por matrimonios con vínculos de consanguinidad, en la línea parental de los pacientes:

- 1 caso CE (R01)
- 1 caso AR (R14)

Casos esporádicos

Son aquellos casos en los que el afectado es el primero de su familia en padecer la enfermedad. En la muestra analizada 12 pacientes (50%) se clasificaron como casos esporádicos (figura 3.2.4). En este grupo, compuesto por 2 hombres y 10 mujeres, con edades comprendidas entre 38 y 57 años (media 48.50 ± 6.05) y diferentes años de evolución de la enfermedad, entre 6 y 44 años (media 23.25 ± 11.85), el 8.33% (1 paciente) desarrollo la enfermedad en la infancia, el 41.67% (5 pacientes) durante la juventud y el 50% restante en la edad adulta. Se observan discromatopsias en ambos ojos en el 41.67% de casos y en uno solo en el 8.33%. Los valores de AV se distribuyen de forma asimétrica en el 50% de casos y fluctúan entre normal y ceguera:

- 8.33% (2 ojos) AV 0.00 logMAR.
- 29.17% (7 ojos) AV 0.18 logMAR.
- 37.50% (9 ojos) AV 0.40 logMAR.
- 4.17% (1 ojo) AV 0.54 logMAR.
- 8.33% (2 ojos) AV 0.70 logMAR.
- 12.50% (3 ojos) AV 1.30 logMAR.

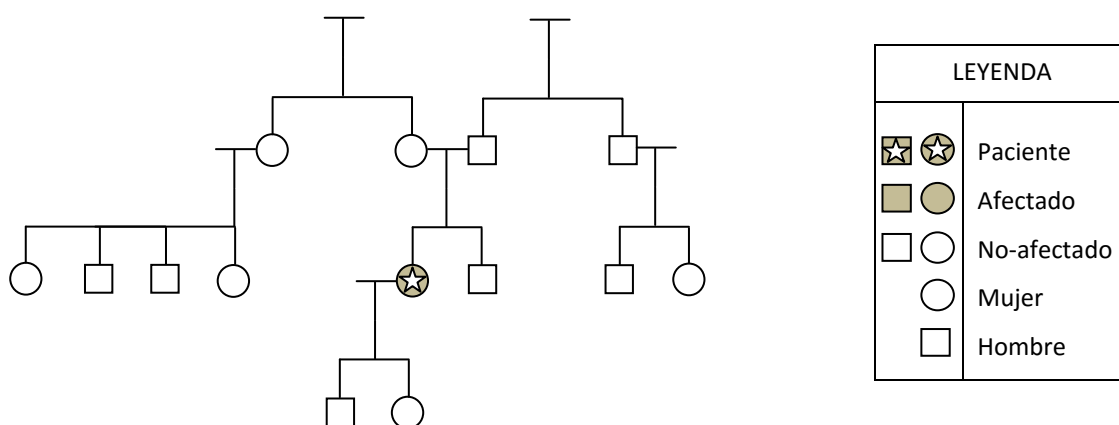


FIGURA 3.2.4. Árbol genealógico del paciente **R31**: Mujer de 48 años de edad, con 33 años de evolución de la enfermedad. Agudeza visual (logMAR) en ojo derecho 0.54 y 0.18 en ojo izquierdo. Presenta moderada reducción asimétrica del campo visual, con mayor gravedad en ojo izquierdo y alteración en la percepción de los colores en ojo derecho, sin pérdida de audición ni alteraciones del equilibrio. En la anamnesis refiere nictalopía y fotopsias. La paciente es el único caso de RP detectado en su familia.

Autosómico dominante

En estos casos, el gen anómalo domina sobre la copia normal, siendo suficiente para causar el desorden. La enfermedad la padece uno de los padres y puede padecerla alguno de sus hijos. El 33.33% de la muestra (8 pacientes) se clasificó como autosómico dominante (figura 3.2.5). En este grupo, compuesto por 2 hombres y 6 mujeres, con edades comprendidas entre 11 y 53 años (media 30.13 ± 14.68) y diferentes años de evolución de la enfermedad, entre 3 y 36 años (media 15.88 ± 11.03), el 62.50% (5 pacientes) desarrollo la enfermedad en la infancia, el 25% (2 pacientes) durante la juventud y el 12.50% restante en la edad adulta. Se observan discromatopsias en ambos ojos en el 50% de casos y AV simétrica entre normal y ambliopía moderada:

- 37.50% (6 ojos) AV 0.00 logMAR.
- 12.50% (2 ojos) AV 0.18 logMAR.
- 37.50% (6 ojos) AV 0.40 logMAR.
- 12.50% (2 ojos) AV 0.54 logMAR.

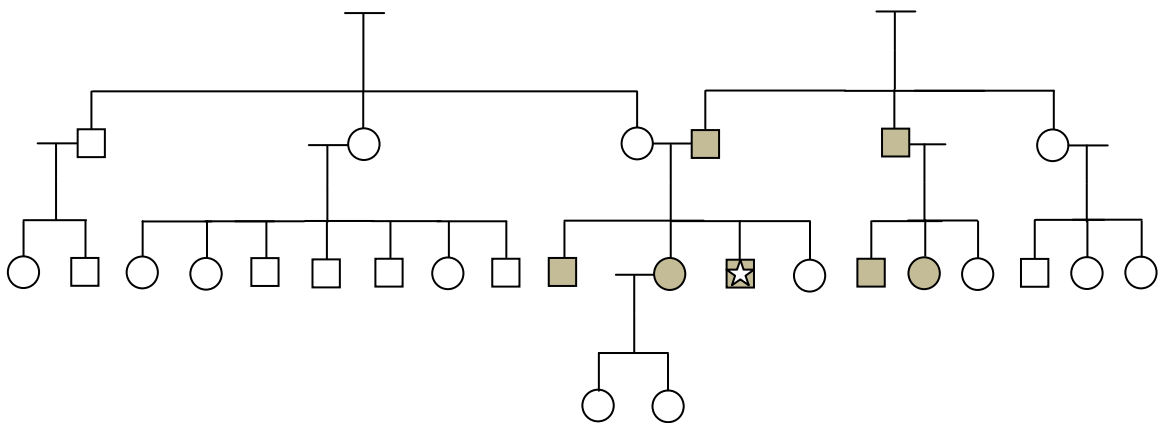


FIGURA 3.2.5. Árbol genealógico del paciente **R30**: Varón de 30 años de edad, con 22 años de evolución de la enfermedad. Agudeza visual (logMAR) 0.40 en ambos ojos. Presenta moderada reducción asimétrica del campo visual, con mayor grado de afectación en ojo izquierdo y sin alteración en la percepción de los colores. No tiene pérdida de audición ni alteraciones del equilibrio. En la anamnesis refiere nictalopía y fotopsias. Todos los familiares que han desarrollado RP mantienen vínculos de consanguinidad con la línea paterna. Además del paciente, están afectados: su padre y dos de sus hermanos (1 varón y 1 mujer), el tío y dos de sus primos (1 varón y 1 mujer).

Autosómico recesivo

En estos casos, para que se desarrolle la enfermedad el individuo afectado debe recibir dos genes alterados, uno de cada progenitor. Sólo cuando coinciden los dos genes, en uno de los descendientes, se posibilita el desarrollo de la enfermedad. Los padres del enfermo puede que no padezcan RP, pero ambos son portadores del gen anormal, que pueden transmitir a alguno de sus hijos. El 12.50% de la muestra (3 pacientes) se clasificó como autosómico recesivo (figura 3.2.6). En este grupo compuesto por 1 hombre y 2 mujeres, con edades comprendidas entre 29 y 51 años (media 38.33 ± 11.37) y diferentes años de evolución de la enfermedad, entre 19 y 39 años (media 26.00 ± 11.27), el 33.33% desarrollo la enfermedad en la infancia y el 66.67% restante durante la juventud. Se observan discromatopsias en ambos ojos en el 66.67% de casos y AV simétrica entre normal y cieguera:

- 33.33% (2 ojos) AV 0.00 logMAR.
- 33.33% (2 ojos) AV 0.18 logMAR.
- 33.33% (2 ojos) AV 1.00 logMAR.

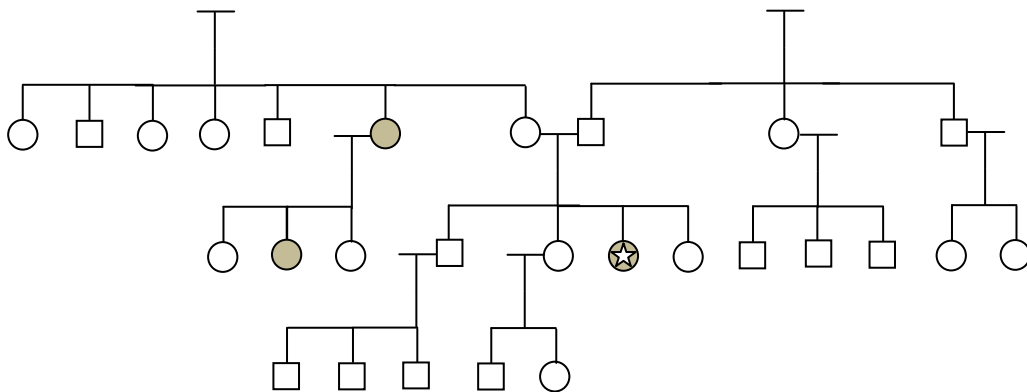


FIGURA 3.2.6. Árbol genealógico del paciente **R17**: Mujer de 29 años de edad, con 19 años de evolución de la enfermedad. Agudeza visual (logMAR) 1.00 en ambos ojos. Presenta una grave reducción simétrica del campo visual y alteración binocular grave en la percepción de los colores, sin pérdida de audición ni alteraciones del equilibrio. En la anamnesis refiere nictalopía y fopsias. Además de la paciente, han desarrollado la enfermedad familiares del mismo sexo de 3^{er} y 4^o grado en la línea parental materna.

Ligado al cromosoma X

En estos casos los genes alterados se localizan en el cromosoma X, siendo la madre quien transmite la enfermedad a los descendientes, pero solamente la padecen los hijos varones portadores del gen anormal. En la muestra estudiada 1 paciente (4.17%) fue clasificado como caso ligado al cromosoma X (figura 3.2.7). El paciente descrito desarrolló la enfermedad durante la infancia, presenta discromatopsias en ambos ojos y AV normal simétrica (0.00 logMAR).

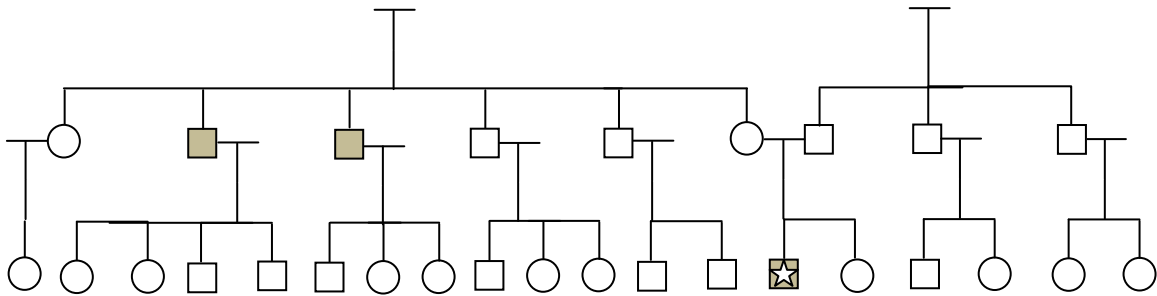


FIGURA 3.2.7. Árbol genealógico del paciente **R33**: Varón de 15 años de edad, con 6 años de evolución de la enfermedad. Agudeza visual (logMAR) 0.00 en ambos ojos. Presenta una leve reducción simétrica del campo visual y alteración binocular moderada en la percepción de los colores, sin pérdida de audición ni alteración del equilibrio. En la anamnesis refiere nictalopía y fotopsias. Además del paciente, hay dos afectados varones en la línea colateral materna.

2.3 Clasificación de los pacientes en subgrupos

El grupo patológico estuvo constituido inicialmente por 35 pacientes. Después de los resultados obtenidos en los registros electrofisiológicos (PEV), atendiendo a la morfología de onda y al análisis estadístico de las magnitudes de la P100, los pacientes se clasificaron en 5 subgrupos (tabla III.III):

- **EXC.** Los pacientes R18 y R32 se excluyeron por estudio incompleto: en R18 se detectaron PEV monoculares (derecho e izquierdo) pero los binoculares fueron indetectables, en R32 únicamente se detectaron PEV binoculares.
- **RP₀.** Subgrupo formado por 9 pacientes con PEV indetectables o abolidos en todas las modalidades (se excluyeron del análisis estadístico).
- **RP₁.** Subgrupo formado por 8 pacientes con deterioro grave de los PEV en todos los tamaños de damero analizados.
- **RP₂.** Subgrupo formado por 8 pacientes con deterioro moderado de los PEV en todos los tamaños de damero analizados.
- **RP₃.** Subgrupo formado por 8 pacientes con deterioro leve de los PEV y con valores próximos a la normalidad.

Los subgrupos RP₁, RP₂ y RP₃ formaron el grupo de pacientes con respuesta en los PEV, descrito anteriormente (grupo RP).

Tabla III-III. Clasificación de los pacientes en función del análisis estadístico de las magnitudes de la P100 (amplitud y latencia) y morfología de los PEV.

PR₀	RP₁	RP₂	RP₃	EXC
R02	R01	R12	R04	R18
R05	R03	R13	R14	R32
R07	R06	R25	R15	
R08	R17	R28	R16	
R09	R21	R29	R22	
R10	R23	R30	R26	
R11	R24	R33	R27	
R19	R31	R34	R35	
R20				

Subgrupos patológicos. La nomenclatura del subíndice hace referencia al número de componentes de onda que predominaban en cada subgrupo: **RP₀** subgrupo con PEV abolidos (excluido). **RP₁** subgrupo con deterioro grave de los PEV. **RP₂** subgrupo con deterioro moderado de los PEV. **RP₃** subgrupo con deterioro leve de los PEV. **EXC** pacientes excluidos por no registrar respuesta en alguna de las condiciones experimentales.

2.3.1 Subgrupo RP₁

El subgrupo RP₁ está formado por 8 pacientes (1 hombre y 7 mujeres) con edades comprendidas entre 29 y 57 años (media 45.50 ± 9.17 años) y diferentes años de evolución de la enfermedad, entre 12 y 44 años (media 25.75 ± 9.85 años). El 25% (2 pacientes) adquirió la enfermedad en la infancia, el 50% (4 pacientes) durante la juventud y el 25% (2 paciente) durante la edad adulta. Este grupo de pacientes es bastante homogéneo en relación al patrón de herencia genética, 7 pacientes (87.50%) desarrollaron la enfermedad de forma fortuita (casos esporádicos) y el resto (12.50%) mediante transmisión AR, con ambos progenitores afectados por la enfermedad o como portadores.

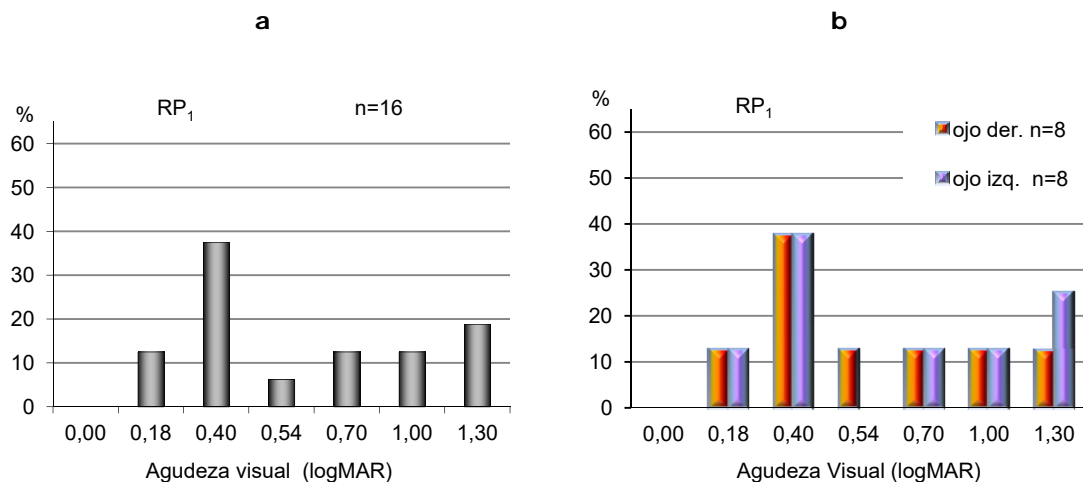


Figura 3.2.8. Muestra el porcentaje de ojos para cada uno de los valores de agudeza visual (AV) del subgrupo RP₁: **a)** total de ojos analizados, **b)** diferencia entre ojos derechos e izquierdos.

Dentro de este subgrupo se encuentran los casos graves de pérdidas de AV (figura 3.2.8), con un rango de discapacidad entre leve y severa. Del total de ojos analizados, el 12.50% (2 ojos) presenta pérdidas leves de AV (0.18 logMAR), el 37.50% (6 ojos) presenta pérdidas de AV entre leves y moderadas (0.40 logMAR), un 6.25% (1 ojo) en el valor de AV 0.54 logMAR, el 12.50% (2 ojos) en cada uno de los valores de AV 0.70 y 1.00 logMAR, respectivamente y un 18.75% (3 ojos) para la AV

1.30 logMAR. Las diferencias entre ojos derecho e izquierdo muestran que las pérdidas severas de AV (1.30 logMAR) son mayores en los ojos izquierdos que en los derechos (25% frente al 12.50%) y entre los ojos con AV 0.54 logMAR hay un mayor porcentaje de derechos que izquierdos (12.50% frente a ninguno). El resto de valores de AV se distribuye de forma simétrica entre ambos ojos. Se observaron discromatopsias en 7 pacientes: en 6 de ellos en ambos ojos y en 1 paciente monocular derecha (87.50% de ojos derechos y 75% izquierdos).

2.3.2 Subgrupo RP₂

Este subgrupo está formado por 8 pacientes (4 hombres y 4 mujeres) con edades comprendidas entre 15 y 54 años (media 38.25 ± 14.16 años) y diferentes años de evolución de la enfermedad, entre 6 y 39 años (media 18.38 ± 11.04 años). El 50% (4 pacientes) adquirió la enfermedad en la infancia, el 12.50% (1 paciente) durante la juventud y el 37.50% restante (3 paciente) durante la edad adulta. Este grupo es bastante heterogéneo en relación al patrón de herencia genética. El 37.50% de pacientes (3 sujetos) desarrollaron la enfermedad mediante transmisión AD, un 12.50% (1 paciente) mediante transmisión AR, otro 12.50% como consecuencia de una dotación alterada de genes ligados al cromosoma X y el 37.50% restante, como casos esporádicos.

Los pacientes de este subgrupo tienen visión normal o pérdidas leves de AV (figura 3.2.9). Del total de ojos analizados, el 12.50% (2 ojos) preserva una AV buena (0.00 logMAR), el 43.75% (7 ojos) presenta pérdidas leves de AV (0.18 logMAR) y en el 43.75% restante (7 ojos) se observan mayores pérdidas (0.40 logMAR). Las diferencias de AV entre ojos derechos e izquierdos se distribuye en los valores logMAR 0.18 y 0.40, siendo el primero de estos valores mayor para los ojos izquierdos y el segundo para los derechos, debido a la asimetría de AV detectada de uno de los pacientes (R12). Se observaron discromatopsias en ambos ojos en 2 pacientes (25% de ojos derechos y 25% izquierdos).

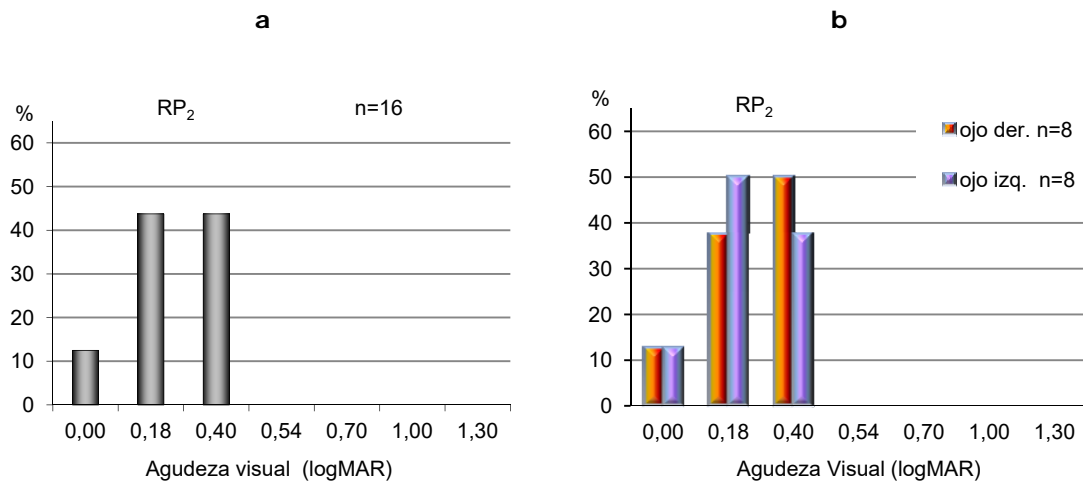


Figura 3.2.9. Muestra el porcentaje de ojos para cada uno de los valores de agudeza visual (AV) del subgrupo RP₂: **a)** total de ojos analizados, **b)** diferencia entre ojos derechos e izquierdos.

2.3.3 Subgrupo RP₃

Subgrupo patológico formado por 8 pacientes (1 hombre y 7 mujeres) con edades comprendidas entre 11 y 55 años (media 35.38 ± 17 años). Con diferentes años de evolución de la enfermedad, entre 3 y 40 años (media 17.13 ± 13.79 años). El 25% (2 pacientes) adquirió la enfermedad en la infancia, el 50% (4 pacientes) durante la juventud y el 25% (2 paciente) durante la edad adulta. El patrón de herencia genética de este grupo muestra que la mayor parte de pacientes (62.50%) desarrollaron la enfermedad mediante transmisión AD, un 25% (2 pacientes) de forma fortuita y el 12.50% restante (1 paciente) mediante transmisión AR.

Los pacientes de este subgrupo presentaron una respuesta, en las pruebas optométricas, entre normal y pérdidas de AV que van de leves a moderadas (figura 3.2.10). Del total de ojos analizados, 10 ojos (62.50%) muestran una AV buena (0.00 logMAR) y el resto se distribuye por igual entre los valores 0.18, 0.40 y 0.54 logMAR (12.50% en cada uno de estos valores), siendo esta distribución simétrica para ambos ojos. Se observó discromatopsia en ambos ojoa en 1 paciente (12.50% de ojos derechos y 12.50% de izquierdos).

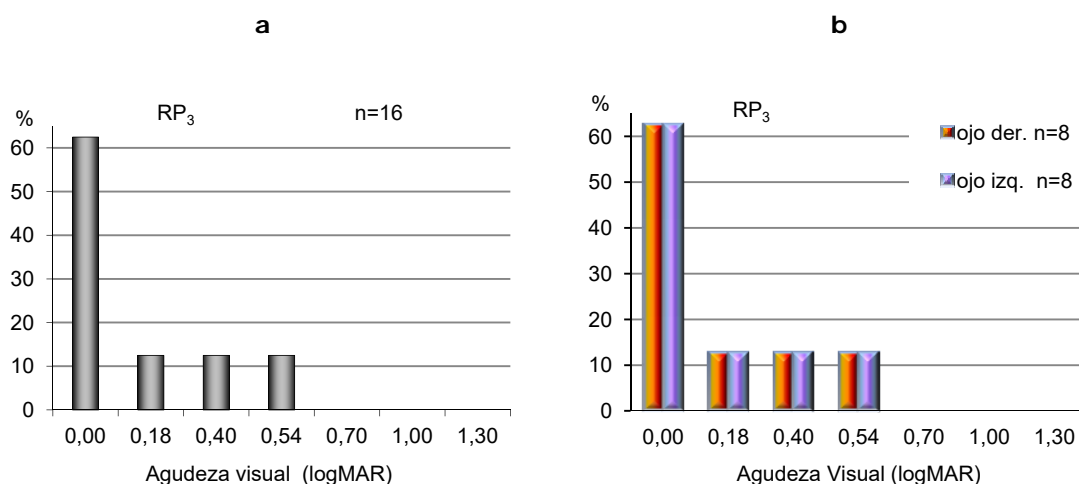


Figura 3.2.10. Muestra el porcentaje de ojos para cada uno de los valores de agudeza visual (AV) del subgrupo RP₃: **a)** total de ojos analizados, **b)** diferencia entre ojos derechos e izquierdos.

3 PROCEDIMIENTO

Los registros electrofisiológicos se realizaron en una estancia en penumbra con ambiente confortable (sin interrupciones ni ruidos) y con los sujetos sentados a una distancia de 114.58 cm de la pantalla del monitor de estimulación.

El registro del EEG α se realizó conforme a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica. Las pruebas se realizaron a 14 pacientes del grupo RP y 14 controles C₁, con los participantes en estado de vigilia, relajados y bajo dos condiciones experimentales: ojos abiertos y ojos cerrados. Las condiciones se intercalaron entre sí a intervalos regulares de 10 segundos y cada una de ellas se presentó al menos cinco veces, repitiéndose varias veces la sesión si se consideraba necesario.

El registro de PEV se realizó siguiendo el procedimiento estandarizado por la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión. Para su desarrollo se diseñaron dos experimentos diferentes:

1° - Estimulación con dameros de diferente tamaño al 100% de contraste

2° - Estimulación con dameros de diferente contraste y tamaño

En el primer experimento participaron los grupos RP y C₁. El desarrollo de las pruebas se realizó en tres sesiones, una para cada una de las condiciones experimentales (monocular derecho, monocular izquierdo y binocular). En cada sesión se realizaron siete pruebas, una para cada uno de los tamaños de damero, expresados en frecuencia espacial dominante (FED): 0.18, 0.35, 0.71, 1.41, 2.83, 5.66 y 11.32 c/g.

En el segundo experimento hubo dos condiciones experimentales (monocular derecha y binocular) y fue realizado únicamente por los voluntarios del grupo C₂. Las pruebas se desarrollaron en dos etapas, una para cada una de las condiciones experimentales. En cada una de ellas, se realizaron cuatro sesiones una para cada uno de los valores de contraste: 100, 78, 16 y 6%. Dado que este experimento se alarga de manera importante al utilizar 4 niveles de contraste, en cada sesión se utilizaron 5 tamaños de damero (FED): 0.71, 1.41, 2.83, 5.66 y 11.32 c/g.

Se programaron intervalos de descanso, entre sesiones, lo suficientemente largos (15 min aprox.) como para permitir que los participantes recobrasen la tonicidad y el ojo ocluido se acomodara y adaptase a los niveles de luminancia ambiental. Los intervalos, entre cada una de las pruebas, fue de 1 minuto aproximadamente, durante los mismos se proyectaba una pantalla gris (28.87 cd/m²) y se ordenaba al sujeto que cerrase los ojos, esto le permitía relajarse y descansar antes de recobrar las condiciones de inmovilidad y fijación de la mirada sobre el punto central de la pantalla. Durante este intervalo se observaba la actividad alfa y se contrastó con las pruebas de EEG α .

Para minimizar sesgos y posibles contaminaciones de los registros, ocasionadas por variables externas al experimento, se tomaron las siguientes medidas:

- Para evitar las perturbaciones de red se dispuso una toma de tierra para el equipo de registro, independiente del resto de la instalación eléctrica.
- Todas las pruebas se realizaron por el mismo experimentador y siempre bajo las mismas condiciones experimentales.

- Para controlar el efecto de secuenciación y la posible influencia de los ritmos circadianos, el orden de ejecución de las diferentes pruebas se organizó de forma aleatoria y todas se realizaron dentro del mismo rango horario (por la mañana entre las 10:00 y las 12:00 h.).
- Para evitar artefactos eléctricos procedentes de actividad eléctrica de origen extracerebral (tensión muscular o parpadeos) y conseguir que el estímulo siempre incidiese sobre la misma área de la retina (mácula), los participantes fueron instruidos para permanecer relajados e inmóviles, manteniendo la mirada fija sobre un punto rojo situado en el centro de la pantalla.

A los participantes se les dieron las siguientes instrucciones antes del inicio de cada sesión:

- Estar tranquilo y relajado
- No moverse innecesariamente
- Evitar parpadear y mover los ojos
- Fijar la mirada en el punto rojo central
- Seguir las indicaciones del experimentador

3.1 Estimulación

La estimulación de la vía visual se realizó mediante la aplicación informática Eevoke en su versión 2 (Advance Neurotechnology Software BV. ANT systems. Enschede, Países Bajos). Para bloquear la actividad alfa del EEG, mediante la apertura palpebral, se utilizó luz artificial generada por la pantalla de un monitor de rayos catódicos (luminancia media 55.98 cd/m^2) y para generar los PEV se proyectaron estímulos estructurados alternantes (dameros) sobre la pantalla de dicho monitor.

La estimulación se realizó sin dilatación pupilar. Antes del inicio de cada sesión y durante el desarrollo de la misma, se tomaron medidas del diámetro pupilar y se comprobó su adecuación a los parámetros de luminancia media del campo visual estimulado (L_m). Para la estimulación monocular se ocluyó uno de los ojos (derecho o izquierdo) mediante una gasa sujetada con un parche ocular.

3.1.1 Frecuencia de estimulación

El procedimiento de estimulación con dameros (*pattern-reversal*) consiste en la permuta o alternancia, a intervalos regulares, del patrón de cuadros (blancos y negros) que configuran la pantalla (similar a un tablero de ajedrez o damas). Esta secuencia de permutas origina dos instantáneas o configuraciones de pantalla diferentes:

- 1- Con el primer cuadro del ángulo superior derecho de color blanco
- 2- Con el primer cuadro del ángulo superior derecho de color negro

El tiempo de exposición de cada instantánea, o intervalo de transición entre permutas, fue de 500 ms. El tiempo que dura un ciclo completo se denomina periodo y cada periodo consta de dos transiciones (figura 3.3.1). La frecuencia de estimulación (f_e) se mide en hercios (Hz) y se puede calcular como el inverso del periodo. Durante cada segundo de tiempo se reproduce un periodo, de donde se deduce que $f_e = 1\text{Hz}$.

$$f_e = 1/T \qquad f_e = 1/(n \cdot t_i)$$

donde:

- f_e frecuencia de estimulación (expresada en hercios)
- T tiempo que dura un periodo (expresado en segundos), equivale a $(n \cdot t_i)$
- n número de permutas o transiciones por periodo
- t_i tiempo de exposición de cada instantánea (expresado en segundos)

$$f_e = \frac{1}{(2 \cdot 0,5)} = 1\text{Hz} \qquad 1\text{Hz} = \frac{1 \text{ ciclo}}{1 \text{ segundo}}$$

La transición entre cuadros blancos y negros se produjo de forma abrupta. En cada prueba se realizaron 200 transiciones (100 para cada una de las configuraciones de pantalla), siendo la duración total, de cada prueba, de 1 minuto y 40 segundos.

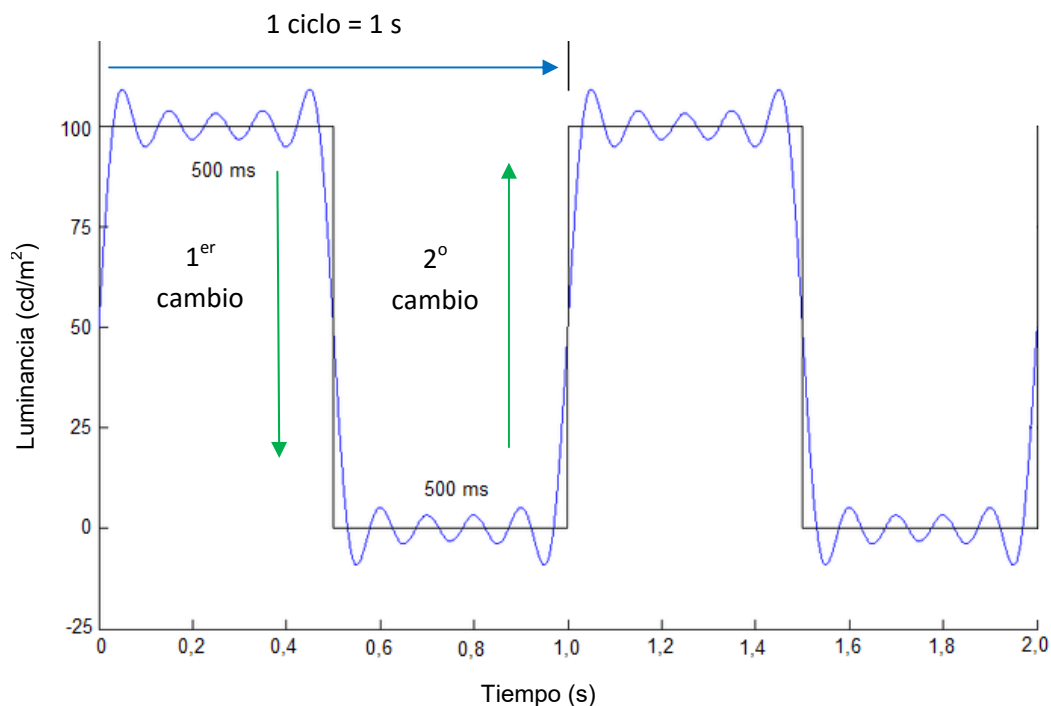


Figura 3.3.1. Representación gráfica de dos ciclos o periodos, donde se muestran las transiciones de luminancia entre cuadros blancos y negros. Cada ciclo completo dura 1 segundo y consta de dos instantáneas de 500 milisegundos ($500+500=1000$ ms), dentro de este intervalo se producen dos cambios abruptos de luminancia (transiciones) lo que determina que la frecuencia de estimulación sea igual a 1 hercio ($f_e=1\text{ciclo}/1\text{s}=1\text{Hz}$).

3.1.2 Tamaño de los estímulos

El tamaño de campo visual estimulado se corresponde con el ángulo visual (expresado en grados) que un estímulo subtende sobre la retina, viene determinado por el tamaño del estímulo y la distancia de visión, la cual se puede ajustar para obtener un tamaño de campo adecuado. El ángulo visual (α_V) está formado por la proyección de dos líneas (ficticias) que se extienden desde el punto de visión, en el ojo, a los extremos del objeto que se observa (figura 3.3.2).

Se diseñaron siete pantallas de estimulación (dameros), formadas por cuadros con diferentes longitudes de lado (T_C): 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25 y 0.125 cm. Las cuales se presentaron sobre un monitor con un área de 32 x 24 cm. A la distancia que se presentó el estímulo (114.58 cm entre el ojo y la pantalla del monitor) y según la fórmula:

$$\alpha V = \tan^{-1}(\text{sen}/\text{cos})$$

donde:

- αV representa el ángulo que un objeto situado dentro del campo visual subtende sobre la retina (expresado en grados).
- *sen* representa el tamaño o longitud de los lados de cada cuadro del damero (expresado en centímetros).
- *cos* representa la distancia entre el sujeto y el objeto (expresada en centímetros).

La pantalla del monitor subtende un αV de $15.6 \times 11.8^\circ$ y los siete tamaños de cuadro utilizados, aplicando la fórmula anterior y multiplicando por 60, subtenden: 240, 120, 60, 30, 15, 7.5 y 3.75 minutos de arco, respectivamente.

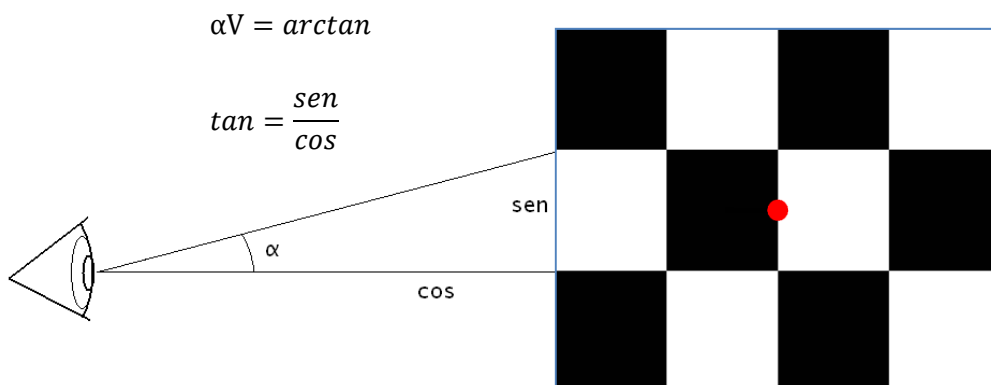


Figura 3.3.2. Procedimiento para el cálculo del ángulo visual (αV) que cada cuadro del damero subtende sobre la retina. El tamaño viene expresado en grados de ángulo visual.

Estos valores se pueden convertir a ciclos por grado de ángulo visual (c/g), unidad de medida de la frecuencia espacial dominante (FED), que representa el número de veces que una variación de luminancia se repite por unidad de espacio. En visión, esta magnitud, se expresa en términos del ángulo visual subtendido sobre la retina lo que, simplificando, se traduce en que la FED refleja el número de veces que un cuadro del damero se repite en un grado del campo visual.

Según la fórmula:

$$FED = \sqrt{2}/2d$$

donde:

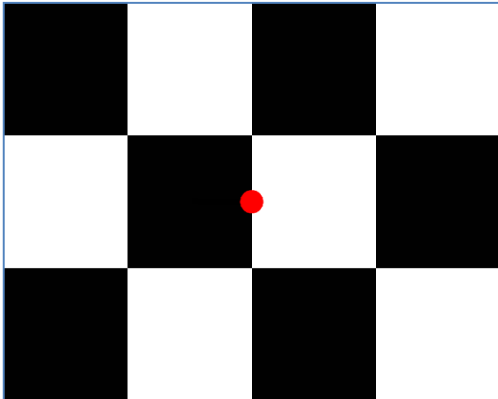
- *FED* frecuencia espacial dominante (expresada en ciclos por grado).
- *d* ángulo visual o tamaño del cuadro (expresado en grados).

Los ángulos visuales, obtenidos, se corresponden con las FED: 0.18, 0.35, 0.71, 1.41, 2.83, 5.66 y 11.31 c/g, respectivamente (tabla III-IV y figura 3.3.3).

Tabla III-IV. Magnitudes de los estímulos y de la pantalla del monitor de estimulación.

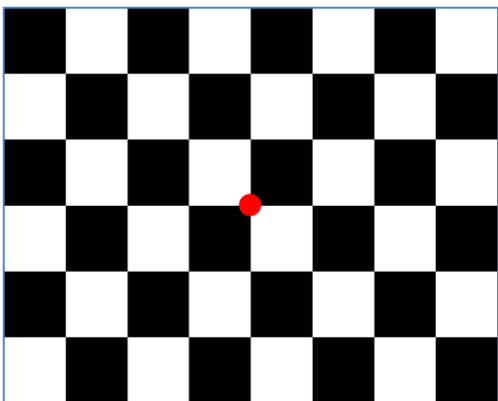
T _c (cm)	αV		FED (c/g)	ESTÍMULOS
	minutos	grados		
8,000	239,64	3,994	0,177	
4,000	119,96	1,999	0,354	
2,000	60,00	1,000	0,707	
1,000	30,00	0,500	1,414	
0,500	15,00	0,250	2,828	
0,250	7,50	0,125	5,656	
0,125	3,75	0,063	11,313	
PANTALLA DEL MONITOR				
24,000	709,81	11,830		
32,000	936,24	15,604		

T_c: tamaño del cuadro, determinada por longitud lateral de la pantalla del monitor y de los cuadros que componen cada uno de los dameros (expresado en centímetros). αV: ángulo visual, que cada tamaño de cuadro subtende sobre la retina, a una distancia de 114.58 cm (expresado en minutos de arco y en grados). FED: frecuencia espacial dominante para cada uno de los ángulos visuales (expresada en ciclos por grado).



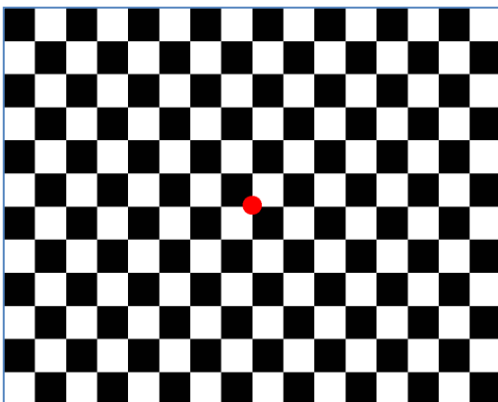
Damero formado por 12 cuadros (6 blancos y 6 negros):

- $T_c = 8 \text{ cm}$
- $\alpha V = 240 \text{ min}$
- $FED = 0,18 \text{ c/g}$



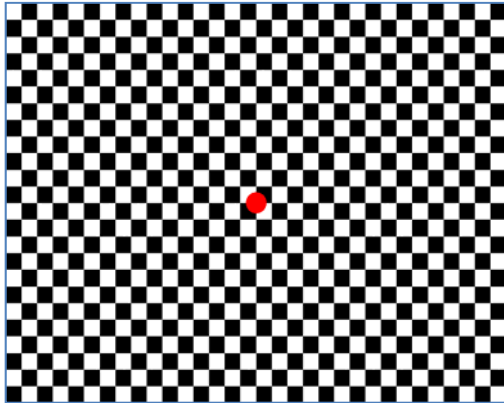
Damero formado por 48 cuadros (24 blancos y 24 negros):

- $T_c = 4 \text{ cm}$
- $\alpha V = 120 \text{ min}$
- $FED = 0,35 \text{ c/g}$



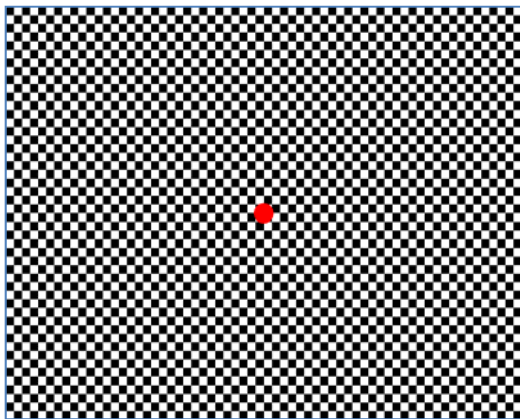
Damero formado por 192 cuadros (96 blancos y 96 negros):

- $T_c = 2 \text{ cm}$
- $\alpha V = 60 \text{ min}$
- $FED = 0,71 \text{ c/g}$



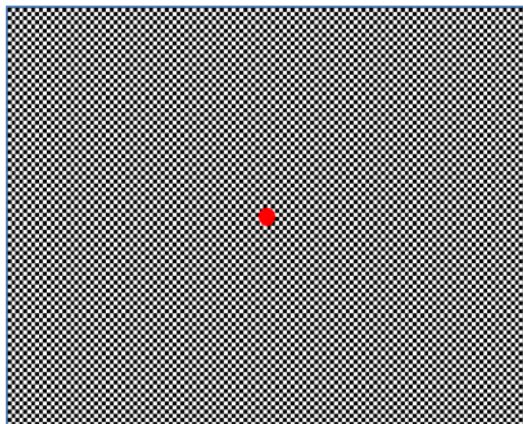
Damero formado por 768 cuadros (384 blancos y 384 negros):

- $T_C = 1$ cm
- $\alpha V = 30$ min
- FED = 1,41 c/g



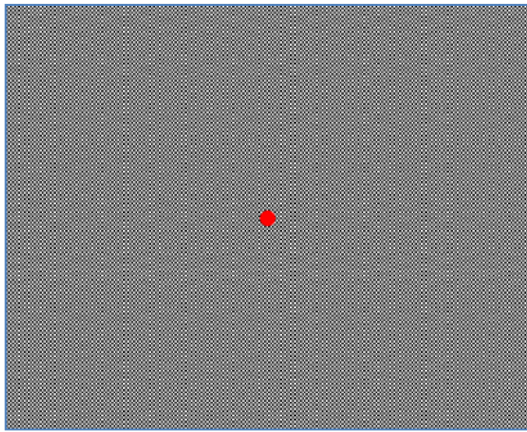
Damero formado por 3.072 cuadros (1.536 blancos y 1.536 negros):

- $T_C = 0,5$ cm
- $\alpha V = 15$ min
- FED = 2,83 c/g



Damero formado por 12.288 cuadros (6.144 blancos y 6.144 negros):

- $T_C = 0,25$ cm
- $\alpha V = 7,5$ min
- FED = 5,66 c/g



Damero formado por 49.152 cuadros (24.576 blancos y 24.576 negros):

- $T_C = 0,125$ cm
- $\alpha V = 3,75$ min
- $FED = 11,31$ c/g

Figura 3.3.3. Representación de los siete tamaños de damero utilizados para estimular la vía visual, al 100% de contraste. T_C : tamaño del cuadro. αV : ángulo visual (para una distancia de 114.58 cm). FED : frecuencia espacial dominante (para dicho ángulo visual).

3.1.3 Luminancia y contraste de los estímulos

La luminancia media del campo visual estimulado (L_m) estuvo comprendida entre 55 y 60 cd/m^2 (figura 3.3.4). La medida y ajuste de los valores de luminancia se realizó con ayuda de un luminancímetro Konica-Minolta, modelo LS-100 (KONICA MINOLTA SENSING, Inc. Osaka 590-8551, Japón). Siguiendo las instrucciones del fabricante, se tomaron medidas absolutas de luminancia, medidas pico (*peak*) y con respuesta lenta (*slow response*). El observador se situó, con el luminancímetro, a 114.58 cm de distancia del monitor, enfocó hasta ver con claridad algún detalle de la imagen y tomó 5 medidas de cada uno de los dameros (centro, ángulos superiores derecho e izquierdo y ángulos inferiores derecho e izquierdo), para cada modalidad. Se comprobó que no había diferencias significativas entre cada uno de estos valores y se obtuvo la L_m realizando la media de los valores de luminancia obtenidos.

El contraste de luminancia de los estímulos (C_L) viene determinado por las diferencias existentes entre los valores de luminancia de los cuadros blancos y negros que conforman el damero. Para medir dichos valores se diseñó una pantalla dividida en dos mitades, para cada uno de los valores de contraste utilizados. En la mitad izquierda

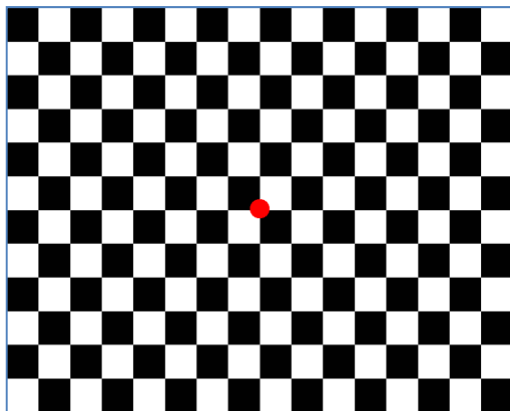
se presentó la semipantalla de mayor luminancia (cuadros claros) y en la mitad derecha la de menor luminancia (cuadros oscuros). Se siguió el mismo procedimiento que para la L_m , se tomaron diferentes medidas de los valores de luminancia de cada semipantalla y se calculó la media, obteniéndose los valores de luminancia de los cuadros blancos y negros que constituyen el damero. Para calcular el C_L se utilizó la fórmula de Michelson:

$$C_L = [(L_b - L_n) / (L_b + L_n)] \cdot 100$$

donde:

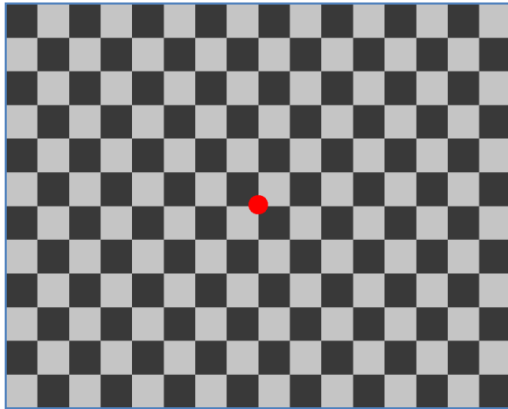
- C_L contraste de luminancia entre cuadros blancos y negros del damero (expresado en %).
- L_b luminancia de los cuadros blancos (expresada en cd/m^2).
- L_n luminancia de los cuadros negros (expresada en cd/m^2).

Se utilizaron 4 valores de contraste de luminancia (100, 78, 16 y 6%) para cada uno de los tamaños de damero utilizados (figura 3.3.4).



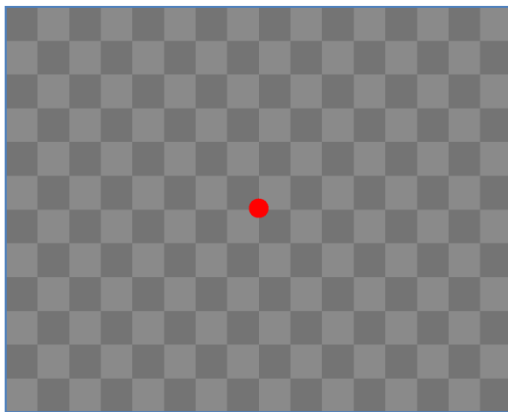
Damero FED = 0,71 c/g

- $C_L = 100\%$
- $L_b = 119,08 \text{ cd/m}^2$
- $L_n = 0,12 \text{ cd/m}^2$
- $L_m = 59,60 \text{ cd/m}^2$



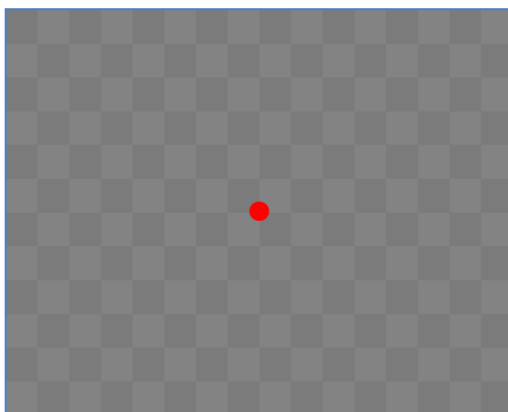
Damero FED = 0,71 c/g

- $C_L = 78\%$
- $L_b = 105,03 \text{ cd/m}^2$
- $L_n = 12,98 \text{ cd/m}^2$
- $L_m = 59,01 \text{ cd/m}^2$



Damero FED = 0,71 c/g

- $C_L = 16\%$
- $L_b = 64,78 \text{ cd/m}^2$
- $L_n = 46,90 \text{ cd/m}^2$
- $L_m = 55,84 \text{ cd/m}^2$



Damero FED = 0,71 c/g

- $C_L = 6\%$
- $L_b = 58,90 \text{ cd/m}^2$
- $L_n = 52,22 \text{ cd/m}^2$
- $L_m = 55,56 \text{ cd/m}^2$

Figura 3.3.4. Muestra los 4 valores de contrastes utilizados como estímulos. C_L contraste de luminancia entre los cuadros del damero. L_b luminancia de los cuadros blancos (claros). L_n luminancia de los cuadros negros (oscuros). L_m luminancia media del campo visual estimulado.

3.2 Adquisición

El procedimiento de adquisición y registro de la señal electrofisiológica del EEG α y de los PEV se realizó mediante la aplicación informática ASA en su versión 2 (Advance Source Analysis, ANT Systems. Enschede, Países Bajos). La detección y almacenamiento de dicha señal se hizo en abierto (sin análisis ni promediación previa) y sin inversión de la polaridad (picos positivos hacia arriba). Se utilizó un filtro de red de 50 Hz para evitar los artefactos ocasionados por perturbaciones en la red eléctrica y una tasa de adquisición (frecuencia de muestreo) de 1024 Hz.

El registro comienza con la detección de la señal (ondas bioeléctricas) mediante electrodos de superficie ubicados sobre el cuero cabelludo (figura 3.3.5). Dicha señal se transmite a través de cables conductores de cobre al amplificador diferencial y de éste al convertidor analógico-digital. La conexión entre el convertidor y el ordenador de adquisición se realiza través de fibra óptica, para asegurar el aislamiento eléctrico entre el sujeto y el equipo.

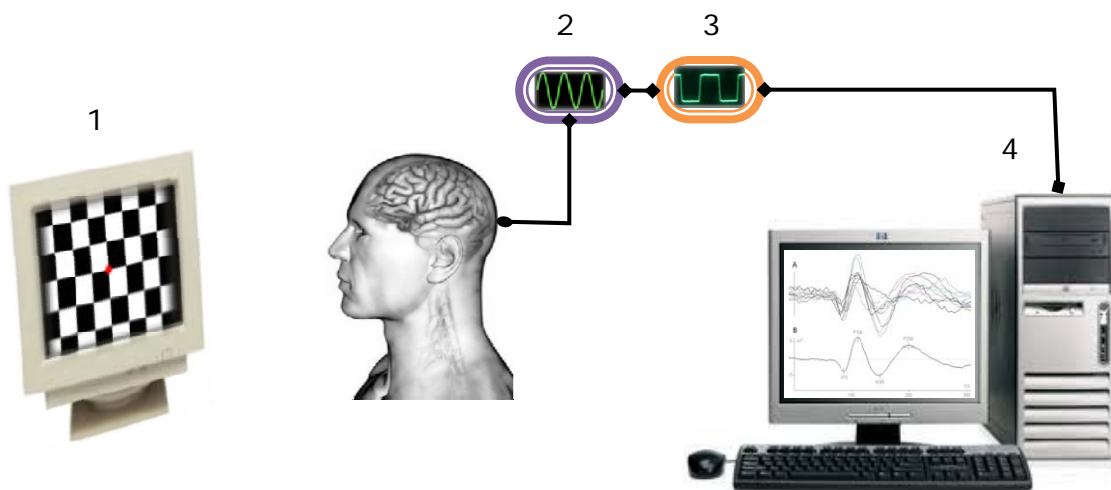


Figura 3.3.5. Procedimiento de registro de los potenciales corticales (EEG y PEV). **1)** Monitor de estimulación. **2)** Amplificador diferencial de señales bioeléctricas. **3)** Convertidor analógico-digital. **4)** Equipo de adquisición de datos.

3.2.1 Electrodo

Se utilizaron cinco electrodos de plata montados en un gorro elástico, tamaño mediano, que se adapta a los diferentes perímetros craneales (circunferencia 54-58 cm, n° de referencia 11654, Electro-Cap Internacional, inc. Eaton, Ohio 45320 USA). La ubicación de los electrodos se realizó según el sistema internacional 10-20: los tres electrodos activos (O_1 , O_z , O_2) se situaron en el lóbulo occipital, el de referencia (F_z) se ubicó sobre la línea media del lóbulo frontal y el de tierra o masa (C_z) sobre el lóbulo parietal, en la sutura sagital entre bregma y lambda (figura 3.3.6). La ubicación de C_z coincide con la intersección de los planos sagital y coronal en la bóveda del cráneo (vertex), siendo ésta el punto intermedio de la longitud de arco de cada uno de dichos planos, donde:

- El arco sagital está constituido por la distancia entre nasión e inión
- El arco coronal se forma entre los dos mastoides

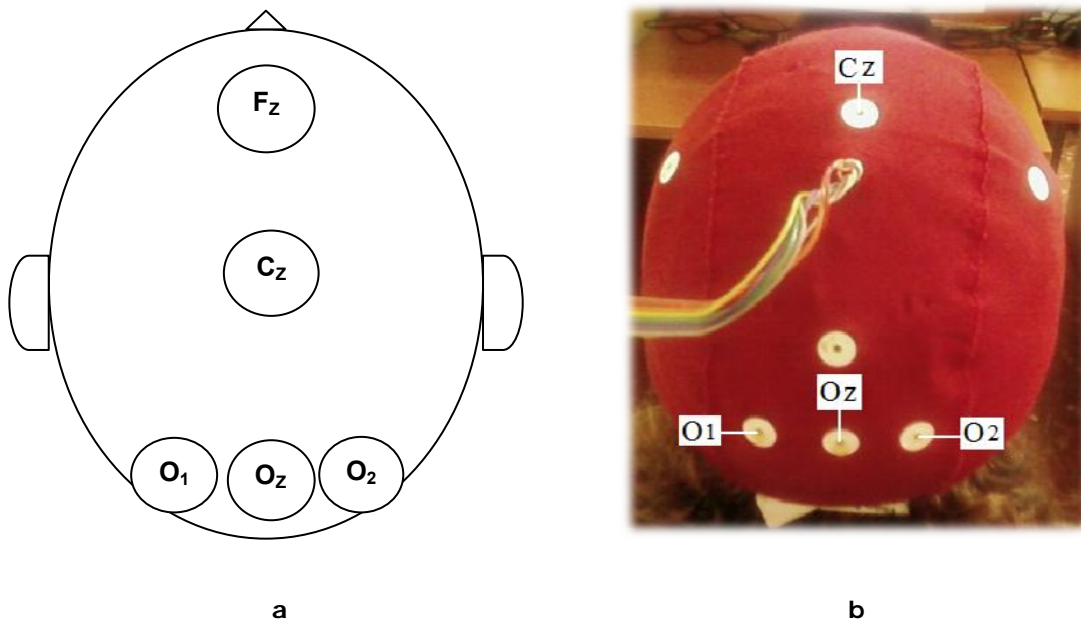


Figura 3.3.6. Ubicación de los electrodos de registro en el cuero cabelludo según el sistema internacional 10-20. **a)** Representación esquemática (vista superior del eje craneocaudal) donde se muestran los electrodos activos (O_1 , O_z y O_2), el de referencia (F_z) y el de masa o tierra (C_z). **b)** Fotografía del gorro elástico donde se muestran los electrodos occipitales y parietal con sus respectivas denominaciones.

El gorro se sujeta al mentón mediante un barboquejo ajustable y para su fijación se ha de tener en cuenta que:

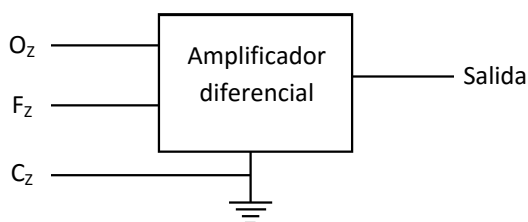
- Las anillas queden por debajo de las orejas, cubriendo el gorro a los mastoides
- Los electrodos del arco sagital (O_z , C_z , F_z) queden situados en la línea media y C_z en la intersección de los planos sagital y coronal (vertex)

Para facilitar el contacto eléctrico entre el cuero cabelludo y los electrodos se utilizó un gel electro-conductor (electro-gel™, Electro-Cap Internacional, inc. Eaton, Ohio 45320 USA). El gel se introduce, con mucho cuidado, en el orificio del soporte del electrodo mediante una jeringa con aguja de punta roma (Blunt Square Grind 16G3/4. n° de referencia 301692, Becton Dickinson & Company, Franklin Lakes, NJ 07417 USA). Se deposita una pequeña cantidad, apartando el cabello y removiendo el gel con ayuda de la aguja, hasta conseguir una impedancia de trabajo inferior a 1 kΩ en cada uno de los electrodos. Finalizado el experimento, se retira el gorro, se limpia el gel de la cabeza con una gasa humedecida con agua jabonosa y se seca con papel. Los electrodos del gorro se limpian con un cepillo, agua y jabón, verificando que no queden restos de gel. Finalmente el gorro se sumerge en una solución antiséptica y se pone a secar.

3.2.2 Montaje

Para el registro del EEG y de los PEV se utilizó un montaje bipolar formado por tres dipolos:

- O_1 - F_z
- O_z - F_z
- O_2 - F_z



Cada dipolo estuvo formado por un electrodo activo (O_1 , O_z , O_2), situado en el lóbulo occipital, que registraba la actividad bioeléctrica de un área de la corteza visual y el electrodo de referencia (F_z) que registraba la actividad del lóbulo frontal. El electrodo tierra, que cierra el circuito eléctrico, se ubicó en C_z .

3.3 Procesamiento de datos

Para filtrar la señal del EEG α se utilizó un filtro pasa-banda que permite el paso de señal entre el intervalo de frecuencias 0.3-70 Hz y bloquea las frecuencias inferiores a 0.3 Hz y superiores a 70 Hz. Para visualizar el ritmo alfa del EEG se estableció una relación trazo/papel: amplitud 20 μ V/cm y avance 240 mm/s.

Para filtrar la señal electrofisiológica de los PEV se aplicó un filtro pasa-banda que bloqueó las frecuencias inferiores a 1 Hz y superiores a 100 Hz, permitiendo el paso de la banda de frecuencias comprendidas entre el intervalo 1-100 Hz. Las 200 pantallas presentadas en cada una de las pruebas, generaron 200 segmentos de análisis de señal electrofisiológica con un intervalo de registro de 500 ms, comprendido entre el inicio de la pantalla de estimulación y la transición a la siguiente pantalla (figura 3.3.7). Para descartar los segmentos de análisis que estaban contaminados por artefactos eléctricos, generados por parpadeos o tensión muscular del cuello y/o mandíbula, se configuró el equipo para que detectara aquellos segmentos donde se registraron señales que superaban los umbrales de amplitud ($\pm 150 \mu$ V) y estos segmentos no se incluyeron en la promediación. En cada prueba se promedió una media de 195 segmentos de análisis, con un tiempo de barrido de 500 ms, comprendido entre los valores: - 0.010 ms (antes de la presentación del estímulo) y 0.490 ms (después de la presentación).

3.3.1 Magnitudes de análisis

El criterio de clasificación del rango de normalidad-anormalidad para el análisis del EEG α consistió en la presencia, alteración o ausencia de actividad alfa, en los registros de cualquiera de los dipolos explorados (O_1 -F $_Z$, O_Z -F $_Z$ y O_2 -F $_Z$).

De los parámetros de los PEV registrados en el dipolo O_Z -F $_Z$, se tomó para el estudio ocular la morfología de los diferentes componentes de onda (N75, P100, N135 y P200) y para el análisis estadístico las magnitudes de amplitud y latencia de la P100 (figura 3.3.7).

Amplitud

La amplitud, expresada en microvoltios (μV), se midió entre los picos de máximo valor de las ondas N75 y P100.

Latencia

La latencia, expresada en milisegundos (ms), midió el tiempo que transcurre desde la presentación del estímulo hasta que se genera el máximo pico de onda de la P100 en la corteza visual.

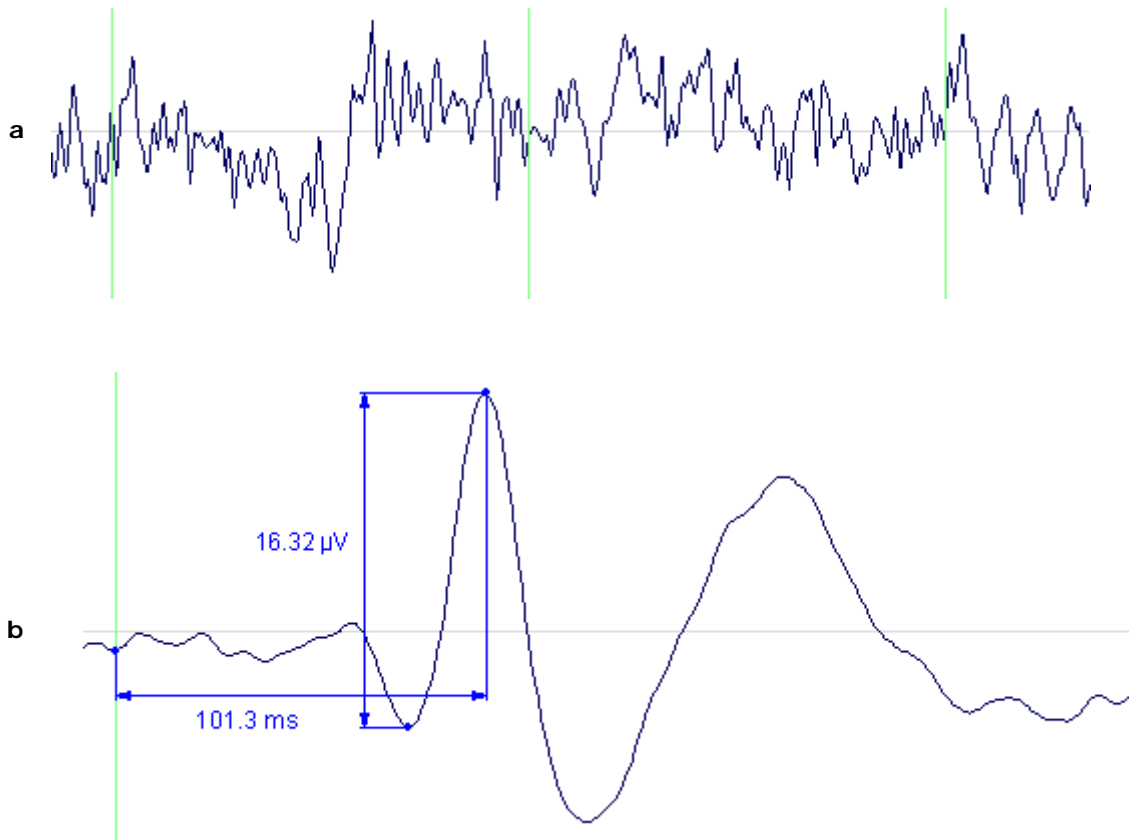


Figura 3.3.7. Señal de electrofisiología registrada en el dipolo $\text{O}_z\text{-F}_z$, en un sujeto del grupo control, con damero de 15 min (2.83 c/g). **a)** Se muestran dos segmentos de análisis de 500 ms cada uno, que contienen la actividad eléctrica de la corteza visual antes de la promediación de la señal. **b)** Morfología de los componentes de onda del PEV, obtenidos después de promediar 195 segmentos de análisis aproximadamente, donde se muestran las magnitudes de amplitud (de pico a pico N75-P100) y latencia de la P100.

3.4 Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron mediante un análisis multivariante, recta de regresión, correlación de Pearson, coeficiente de determinación, análisis de varianza, media aritmética, desviación típica, error estándar y pruebas de significación estadística.

Para el tratamiento estadístico de los registros de la actividad alfa del EEG se implementó una tabla de contingencia (3x2) con dos atributos: grupo con dos modalidades (control C₁ y patológico RP) y normalidad-anormalidad del EEG α con tres modalidades (normal, alterado y abolido). El valor de significación estadística se determinó mediante la prueba Chi-cuadrado (χ^2) por tratarse de variables cualitativas.

Para analizar los parámetros de registro de los PEV con diferente tamaño de damero se llevó a cabo un análisis factorial con cuatro factores: grupo (2 grupos: C₁ y RP), frecuencia espacial dominante (FED) con 7 valores (11.31, 5.66, 2.83, 1.41, 0.71, 0.35 y 0.18), condición experimental con 3 modos (monocular derecho, monocular izquierdo y binocular) e individuo con 48 sujetos (24 por grupo). Los factores FED y condición experimental eran factores de efectos fijos y cruzados, aplicados en sus diferentes combinaciones en forma de medidas repetidas a los 24 individuos de cada grupo. El factor individuo era de efectos aleatorios. En la tabla ANOVA se incluyeron los efectos principales de cada uno de los factores y la interacción entre los factores de efectos fijos. El análisis de la tabla se llevó a cabo desde las interacciones hasta los efectos individuales de cada uno de los factores. Cuando está interacción resultó significativa se pasó a comparar los diferentes niveles de cada factor, para cada uno de los niveles del otro factor mediante todas las comparaciones por parejas, empleando la penalización de Bonferroni debido al desequilibrio entre los tamaños muestrales por ausencia de datos en algún caso. Para llevar a cabo los cálculos se empleó el programa STATA en su versión 10.0.

En el tratamiento estadístico de los PEV con diferente contraste y tamaño de damero se llevó a cabo un análisis factorial con cinco factores: grupo (5 grupos: C_{1A}, C₂, RP₁, RP₂ y RP₃), contraste (4 niveles: 6, 16, 78 y 100%), FED (5 frecuencias: 0.71, 1.41, 2.83, 5.66 y 11.31 c/g), condición experimental (2 modos: monocular derecho y binocular) y sujeto (40 sujetos: 8 en cada grupo). Los factores grupo, contraste y FED

eran de efectos fijos y el factor sujeto de efectos aleatorios. Los factores grupo, contraste y FED están cruzados, sin embargo el diseño es incompleto ya que el nivel de contraste del 100% está presente en todos los grupos, mientras que los niveles de contraste del 6, 16 y 78% sólo está en el grupo C₂. Para resolver el problema se hizo un test global en el que se consideraron los efectos principales de los tres factores de efectos fijos y todas sus interacciones significativas hasta la que involucraba a estos tres factores. Esta interacción resultó significativa, por lo que se pasó a realizar una serie de estudios con un factor menos. Se llevaron a cabo tres estudios distintos de diseños factoriales con tres factores, dos de efectos fijos (grupo y FED cruzados) y uno de efectos aleatorios, el sujeto, anidado en el grupo. En los tres casos se ajustó el modelo con los efectos principales y con la interacción grupo x FED, ésta resultó significativa en todos los casos, de manera que se pasó a realizar las comparaciones entre grupos para cada FED y las comparaciones entre FED para cada grupo, usando la penalización de Bonferroni. Para este estudio estadístico se utilizó el paquete estadístico STATA 10.1.

4 MATERIALES Y EQUIPOS

4.1 Materiales

Gorro de EEG

- Gorro elástico de tamaño mediano, con circunferencia de 54-58 cm, n° de referencia 11654. Electro-Cap Internacional, Inc. Eaton, Ohio 45320 USA.

Gel electro-conductor

- Gel electro-conductor para electroencefalografía, ELECTRO-GEL™. Electro-Cap Internacional, Inc. Eaton, Ohio 45320 USA.

Jeringa con agujas de punta roma

- Jeringa con agujas de punta roma Blunt Square Grind 16G^{3/4}, nº de referencia 301692. Becton Dickinson & Company, Franklin Lakes, NJ 07417 USA.

Electrodos de superficie:

- Electrodo EEG-EMG desechable Ag/AgCl con hidrogel adhesivo transparente 15x20 mm, con cable de 150 cm y conector T.P. DENIS 15021. Spes Medica SRL. Vía Europa (zona industrial) 84091 Battipaglia (SA) Italy.
- Electrodo ECG neonatal Ag/AgCl, con cable de 60 cm. TYCO Healthcare Deutschland GMBH, D-93333 Neustadt/Donau, Germany.

4.2 Equipos

Adquisición

- Ordenador Dell Optiplex GX280.
 - CPU: Intel Pentium 4; 3.99 GHz.
 - RAM: 512 MB.
- S.O. Microsoft Windows XP Profesional (versión 2002); Service Pack 2.
- Software de adquisición y registro ASA (hasta 64 canales ERP-EEG) en su versión 2 (Advance Source Analysis, ANT systems. Enschede, Países Bajos).

Estimulación

- Ordenador Dell Optiplex GX280.
 - CPU: Intel Pentium 4; 3.99 GHz.
 - RAM: 512 MB.
- S.O. Microsoft Windows XP Profesional (versión 2002); Service Pack 2.
- Software de estimulación Eevoke en su versión 2 (Advance Neurotechnology Software BV, ANT systems. Enschede, Países Bajos).

Amplificador

Amplificador EEG/ERP de Alta Definición, ref. AMP-TRF64:

- 64 entradas analógicas unipolares (en derivación bipolar o referencial) + masa.
- Frecuencias de muestreo: 128, 256, 512, 1024 ó 2048 Hz.
- Método de muestreo simultáneo.
- Resolución del convertidor analógico/digital: 22 bits.
- Rango de entrada a escala completa: ± 130 mV.
- Impedancia de entrada: < 80 M Ω .
- Ganancia: CMRR = 100 dB a 60 Hz (rechazo en modo común).
- Ruido de entrada: 1 μ V RMS (6 μ V pico-a-pico).
- Interface: Bus Serial Universal (USB), soporte completo para tecnología Plug-and-Play.
- Electrodo compatibles: electrodos unipolares de oro, Ag/AgCl (plata/cloruro de plata) y carbón; gorro de EEG con electrodos de Ag/AgCl con terminación en conector multipolar.
- Entradas digitales (TTL) para disparos de sincronía.
- Aislamiento óptico de la señal.
- Alimentación: puerto USB (5V), con corriente en modo activo.

Monitor de estimulación

- Monitor de rayos catódicos Proview con pantalla de 32x24 cm, modelo 786N. PREVIEW ELECTRONICS CO., LTD. Taiwan.

Luminancímetro

- Luminancímetro Konica-Minolta, modelo LS-100. KONICA MINOLTA SENSING, Inc. Osaka 590-8551, Japón.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

1 Resumen

Los resultados del presente estudio muestran que los datos de electrofisiología cortical registrados en pacientes con retinosis pigmentaria (RP) presentan importantes alteraciones y se diferencian sustancialmente de los registros realizados en sujetos sanos. A grandes rasgos, se constata que el grupo patológico presenta potenciales evocados visuales (PEV) con mayor variabilidad intersujetos, morfologías mal definidas, atenuación de las amplitudes y retraso en las latencias de la P100, y mayores alteraciones en el ritmo alfa del electroencefalograma (EEG α). El análisis estadístico determina diferencias significativas entre ambos grupos (control y patológico) y permite clasificar los registros obtenidos en pacientes en tres subgrupos con diferentes grados de alteración, que muestran cierta analogía con los PEV obtenidos en sujetos sanos con atenuación del contraste de luminancia de los estímulos.

2 PEV generados con diferentes tamaños de damero

Los PEV generados por dameros con diferentes valores de frecuencia espacial dominante (FED) al 100% de contraste de luminancia muestran importantes diferencias entre los registros de sujetos control y pacientes RP. Antes de promediar la señal electrofisiológica, se pudo apreciar una actividad eléctrica exacerbada, con mayor nivel de ruido y la presencia de un mayor número de artefactos eléctricos, en los registros realizados a los pacientes (figura 4.2.1).

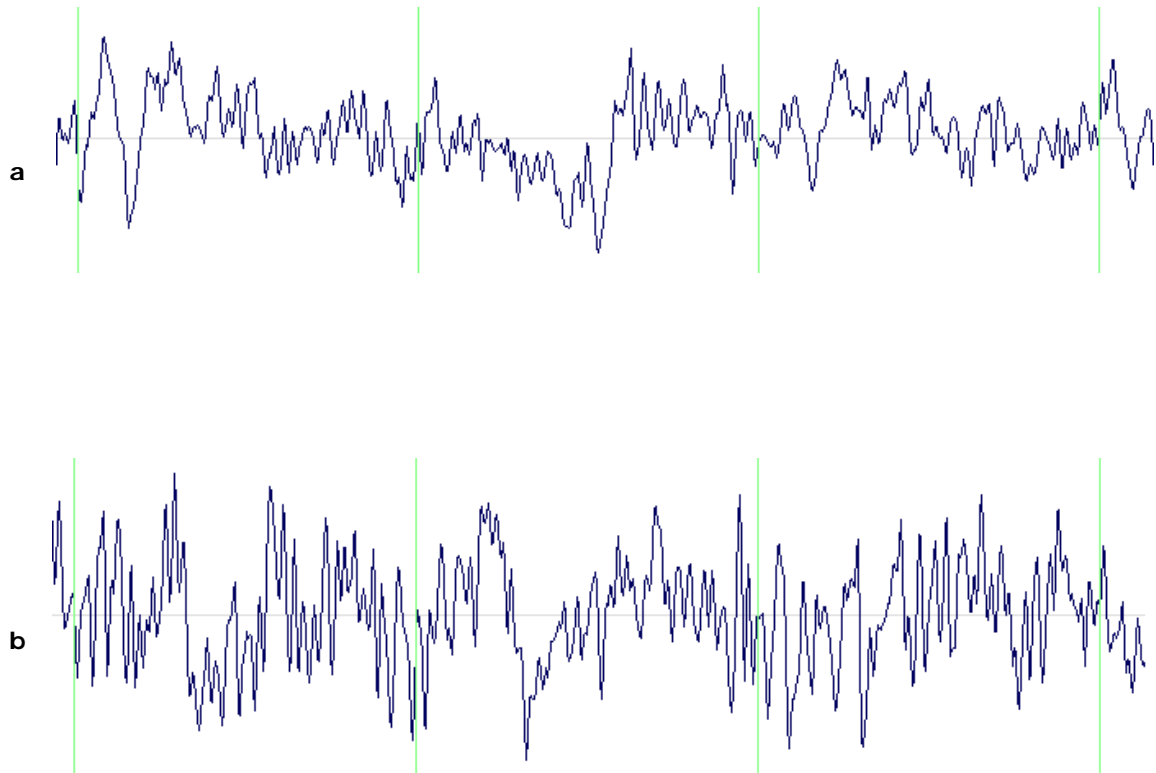


Figura 4.2.1. Segmentos de análisis de los potenciales evocados visuales (PEV). Se muestran tres segmentos de señal electrofisiológica sin promediar (barrido 500 ms, filtro pasa-banda 1-100 Hz). **a)** Sujeto control. **b)** Paciente RP.

Después de promediar, se observa que los sujetos del grupo control C_1 (adultos sanos) generan PEV constituidos por trazos bien definidos y prominentes picos de onda. Sin embargo, los PEV del grupo RP muestran trazos mal definidos y mayor variabilidad intersujetos, con un rango que comprende desde registros prácticamente planos, a PEV con picos de onda mayores que la media de los registrados en sujetos normales (figura 4.2.2). Algunos pacientes generaron PEV con ausencia de algunos componentes de onda o la P100 duplicada.

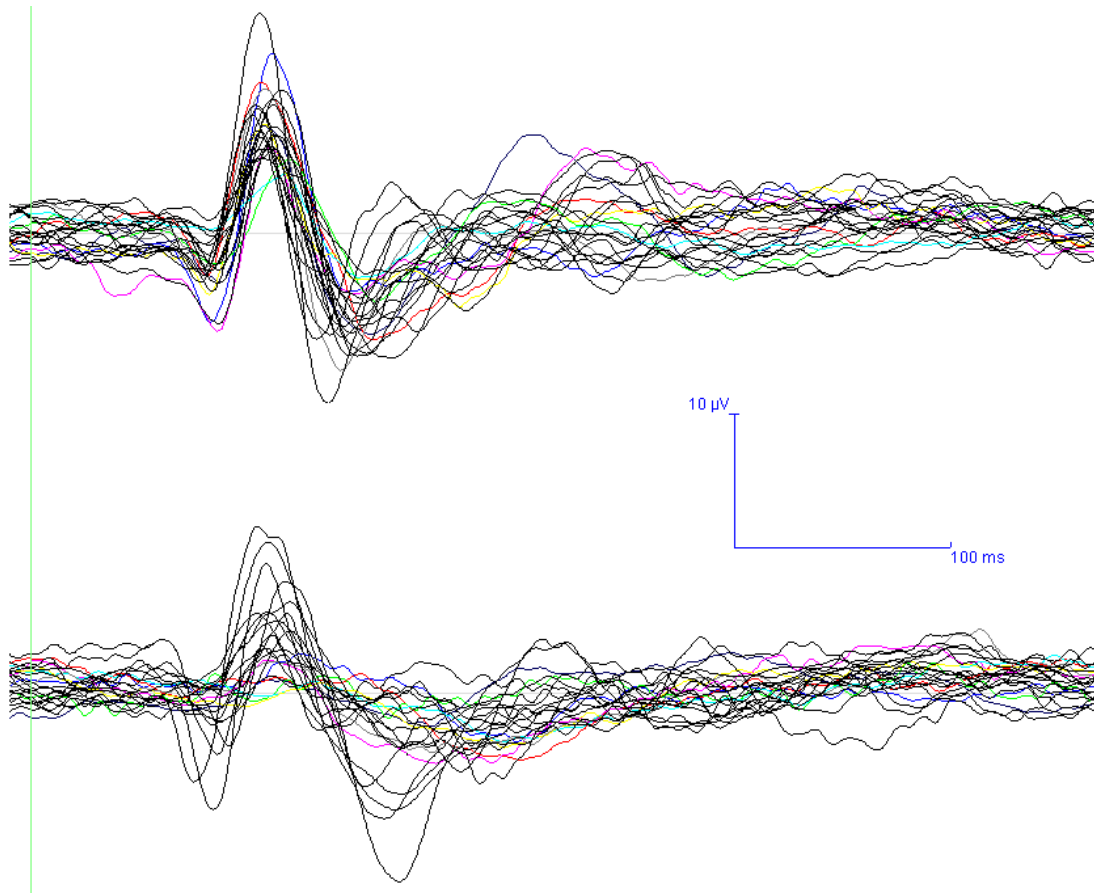
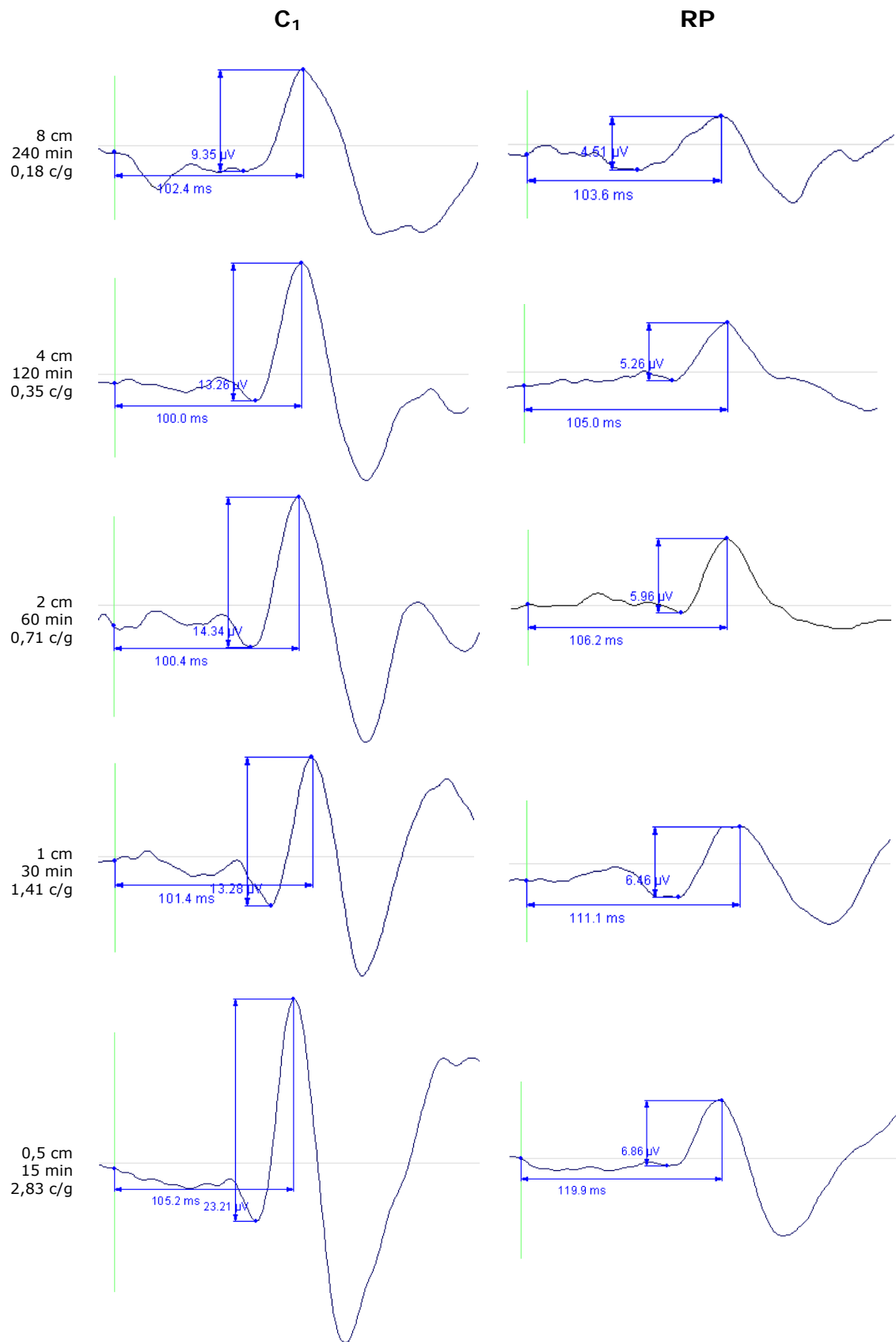


Figura 4.2.2. PEV monocular derecho de los grupos C₁ y RP (n=24). Obtenidos en el dipolo O_z-F_z con damero de 0.71 c/g al 100% de contraste de luminancia. Se promedió una media de 195 segmentos de análisis por registro. Tiempo de exposición 500 ms. Tiempo de barrido 500 ms (10 ms antes de la presentación del estímulo y 490 ms después de la presentación). Entre todos los componentes de onda destaca la P100 como una prominente oscilación, con pico positivo (hacia arriba en los registros), que se genera aproximadamente a los 100 ms de la presentación del estímulo.

Los PEV generados por dameros con diferentes FED reproducen amplitudes y latencias de la P100 diferentes para cada valor de FED analizado. Los pacientes RP generan PEV con amplitudes atenuadas y retrasos en las latencias (figura 4.2.3).



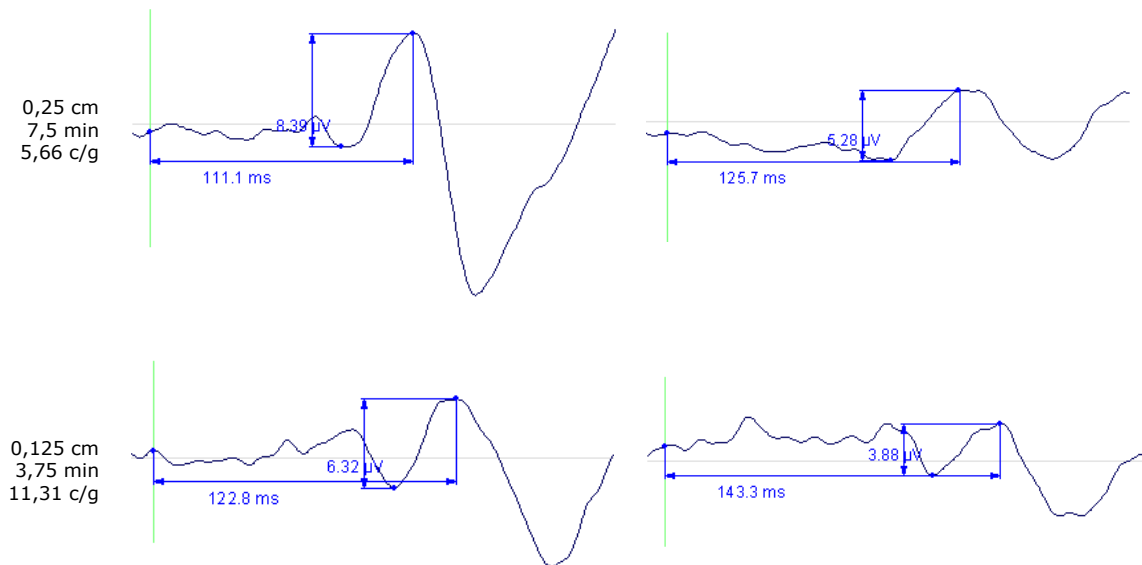


Figura 4.2.3. PEV registrados en los grupos C_1 y RP con cada uno de los tamaños de damero analizados. Se muestran los valores de amplitud y latencia de la P100. En el margen izquierdo se detalla: el tamaño de los cuadros expresado en centímetros (cm), el ángulo visual que subtende sobre la retina expresado en minutos de arco (min) y la frecuencia espacial dominante expresada en ciclos por grado (c/g). Se aprecia un considerable deterioro en los registros del grupo patológico (columna derecha). En ambos grupos, la mejor respuesta de amplitud y morfología se obtiene con tamaños intermedios de damero (0.71, 1.41 y 2.83 c/g).

2.1 Latencia

La latencia de la P100, obtenida al 100% de contraste se incrementa conforme aumenta la FED (tabla IV-I). Esto se observa en ambos grupos (C_1 y RP) y en todas las condiciones experimentales (binocular y monocular derecha e izquierda). La gráfica que representa los valores medios de latencia (figura 4.2.4) muestra una pendiente ascendente que se inicia en la FED 0.35 c/g y alcanza su punto máximo en la mayor de las FED analizadas (11.31 c/g). La ecuación de la línea de tendencia polinómica que mejor se ajusta a los valores de latencia obtenidos con las distintas FED de estimulación se muestra en la tabla IV-II.

Tabla IV-I. Latencia media \pm desviación típica de la P100 (ms), registrada en el dipolo O_z-F_z al 100% de contraste, para cada uno de los grupos (C₁ y RP) y condiciones experimentales (monocular derecha, monocular izquierda y binocular).

FED (c/g)	Grupo C ₁ n=24		
	monocular derecha	monocular izquierda	binocular
0,18	103,04 \pm 6,00	^b 106,45 \pm 7,74	101,53 \pm 6,89
0,35	101,61 \pm 4,45	^b 103,90 \pm 6,90	100,35 \pm 3,94
0,71	102,11 \pm 5,04	103,12 \pm 5,56	101,80 \pm 3,73
1,41	102,68 \pm 3,14	103,93 \pm 5,03	103,49 \pm 4,31
2,83	108,70 \pm 4,36	108,58 \pm 4,69	107,26 \pm 3,03
5,66	116,65 \pm 6,36	117,57 \pm 6,91	117,44 \pm 7,18
11,31	131,33 \pm 11,85	131,51 \pm 11,11	131,47 \pm 10,20
FED (c/g)	Grupo RP n=24		
	monocular derecha	monocular izquierda	binocular
0,18	105,10 \pm 10,46	^b 109,55 \pm 12,53	104,54 \pm 11,19
0,35	104,52 \pm 10,55	105,51 \pm 10,07	² 103,69 \pm 8,75
0,71	105,33 \pm 8,70	² 108,42 \pm 10,28	104,35 \pm 8,43
1,41	¹ 110,94 \pm 11,19	¹ 109,95 \pm 9,20	¹ 110,79 \pm 9,46
2,83	¹ 116,60 \pm 11,21	¹ 118,19 \pm 12,98	¹ 116,40 \pm 8,75
5,66	¹ 126,91 \pm 12,81	¹ 129,20 \pm 15,01	¹ 126,59 \pm 12,01
11,31	^d 134,02 \pm 7,42	¹ 142,36 \pm 10,03	² 139,42 \pm 11,83

Diferencias significativas entre condiciones experimentales para cada grupo y FED (análisis intragrupo): binocular vs. monocular (^a $p < 0.01$, ^b $p < 0.05$); monocular vs. monocular (^c $p < 0.01$, ^d $p < 0.05$).

Diferencias significativas entre grupos para cada condición experimental y FED (análisis intergrupos): control C₁ vs. patológico RP (¹ $p < 0.01$, ² $p < 0.05$).

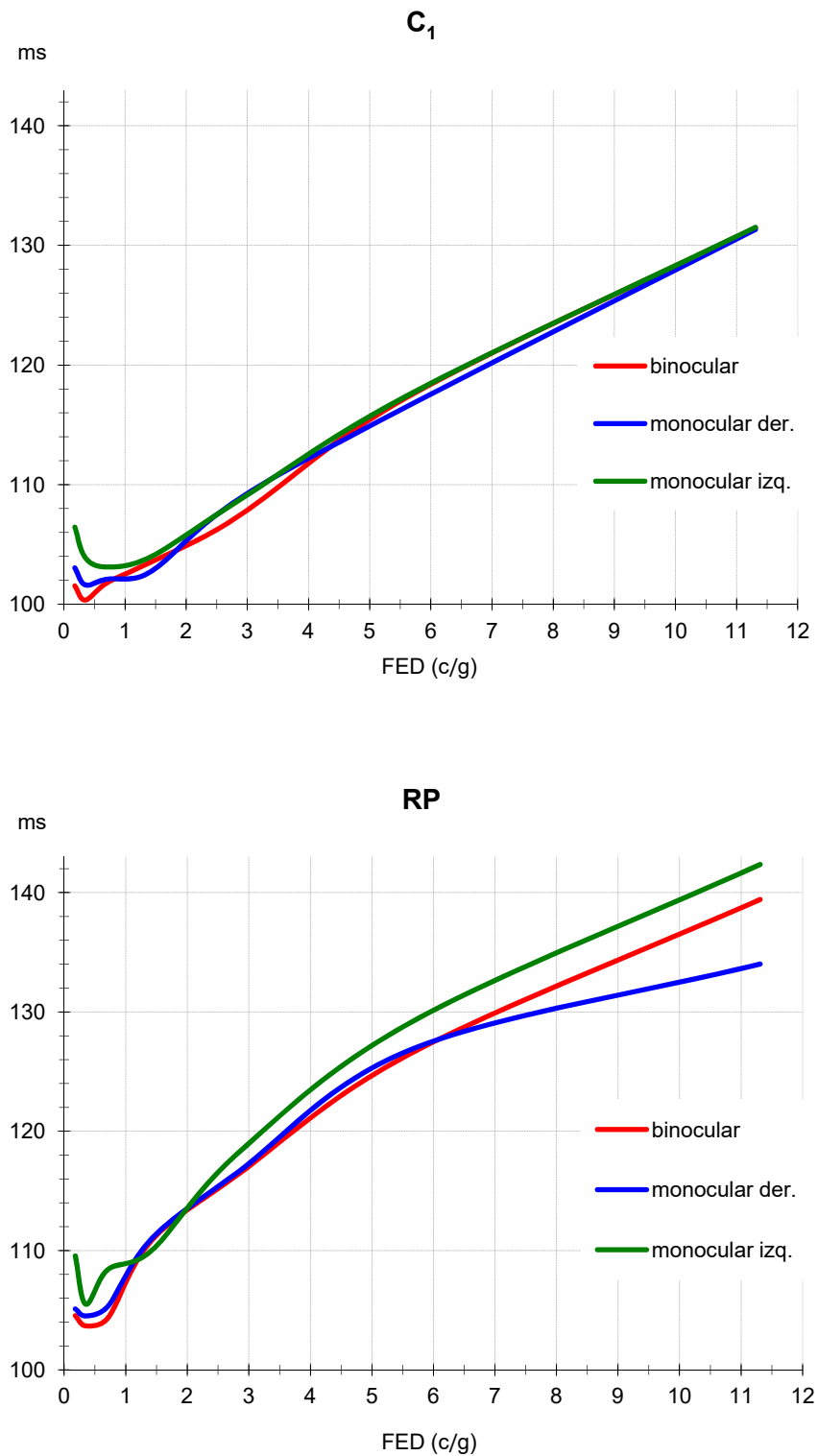


Figura 4.2.4. Latencia media de la P100 registrada en los grupos C₁ y RP, con daderos al 100% de contraste (n=24). En aras de la claridad, en las figuras no se muestran las desviaciones típicas ni las diferencias significativas (para estos detalles se remite al texto y a las tablas).

El análisis intragrupo de las latencias determinó que no existen diferencias significativas al comparar entre sí las tres condiciones experimentales. Sin embargo, analizadas por FED, en el grupo control se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0.05$) con daderos de 0.18 y 0.35 c/g entre los registros binocular y monocular izquierdo, y en el grupo RP entre los registros monoculares (izquierdo y derecho) con estímulos de 11.31 c/g, y entre el monocular izquierdo y binocular con 0.18 c/g (tabla IV-I).

En comparación al grupo control, los pacientes RP mostraron mayor variabilidad intersujetos y retrasos en todos los valores de latencia registrados (tabla IV-I y figura 4.2.5). Este retraso fue significativo en las tres condiciones experimentales: binocular ($p < 0.01$), monocular derecha ($p < 0.05$) y monocular izquierda ($p < 0.01$). El análisis por FED muestra diferencias significativas entre las latencias binoculares de C₁ y RP con estímulos de 1.41, 2.83 y 5.66 c/g ($p < 0.01$) y con 0.35 y 11.31 c/g ($p < 0.05$). También las hay entre las monoculares derechas con daderos de 1.41, 2.83 y 5.66 c/g ($p < 0.01$), e izquierdas con 1.41, 2.83, 5.66 y 11.31c/g ($p < 0.01$) y con 0.71 c/g ($p < 0.05$).

Tabla IV-II. Ecuación de la línea de tendencia polinómica (y) y coeficiente de determinación (R^2) que muestran la relación entre los valores de latencia media de la P100 y las diferentes FED, para cada uno de los grupos y condiciones experimentales, al 100% de contraste.

Condición experimental	Grupo C ₁
Binocular	$y = -0,0238x^2 + 3,0925x + 99,713; R^2 = 0,99$
Monocular derecha	$y = 0,0035x^2 + 2,6741x + 100,780 ; R^2 = 0,99$
Monocular izquierda	$y = 0,0465x^2 + 2,0106x + 103,140; R^2 = 0,97$
	Grupo RP
Binocular	$y = -0,1869x^2 + 5,3835x + 102,400; R^2 = 0,99$
Monocular derecha	$y = -0,2786x^2 + 5,9673x + 102,140; R^2 = 0,99$
Monocular izquierda	$y = -0,1359x^2 + 4,8151x + 105,460; R^2 = 0,98$

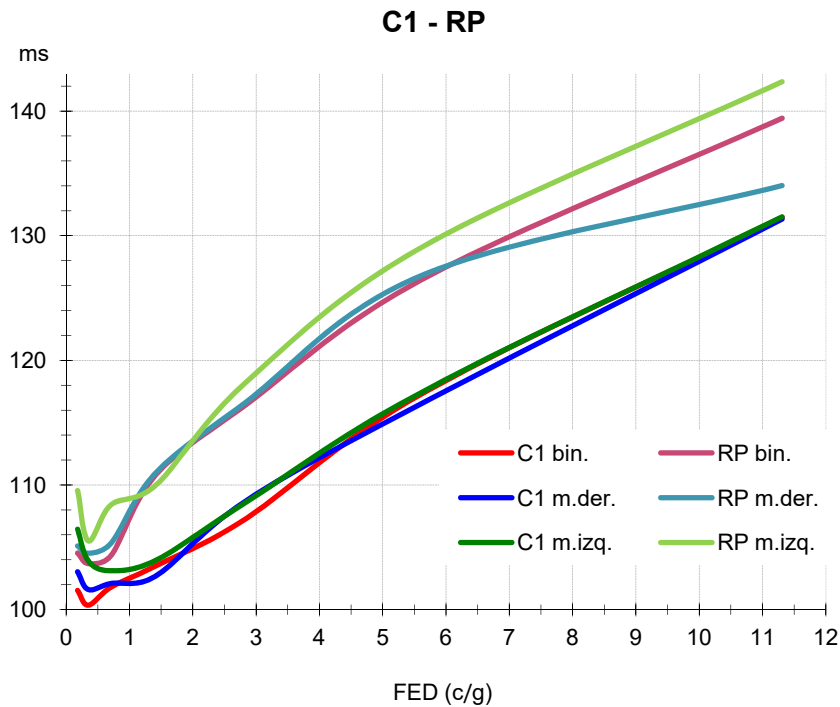


Figura 4.2.5. Latencia media de la P100 registrada con estímulos al 100% de contraste. El análisis estadístico muestra diferencias significativas entre los valores del grupo RP y control C₁ en todas las condiciones experimentales.

2.2 Amplitud

La amplitud media de la P100, obtenida de pico a pico (N75-P100) y generada con diferentes FED al 100% de contraste, muestra una curva en forma de U invertida con su valor máximo en la FED 2.83 c/g. Esto se observa en los dos grupos y en todas las condiciones experimentales (tabla IV-III y figura 4.2.6). La ecuación de la línea de tendencia polinómica que mejor se ajusta a los valores de amplitud obtenidos con las distintas FED de estimulación se muestra en la tabla IV-IV.

Tabla IV-III. Amplitud media \pm desviación típica de la P100 (μ V), registrada en el dipolo O_z-F_z al 100% de contraste, para cada uno de los grupos (C₁ y RP) y condiciones experimentales (monocular derecha, monocular izquierda y binocular).

FED	Grupo C ₁ n=24			
	(c/g)	monocular derecha	monocular izquierda	binocular
0,18		^b 6,62 \pm 2,81	^a 6,03 \pm 2,86	8,48 \pm 2,96
0,35		^a 7,85 \pm 3,11	^a 7,64 \pm 3,63	10,26 \pm 3,73
0,71		^b 8,99 \pm 3,61	^a 8,29 \pm 3,23	11,40 \pm 4,48
1,41		^b 9,64 \pm 3,99	^a 8,81 \pm 3,22	11,60 \pm 4,03
2,83		^a 10,51 \pm 4,37	^a 10,06 \pm 4,36	14,76 \pm 5,56
5,66		^a 5,81 \pm 2,98	^a 6,05 \pm 2,96	10,52 \pm 4,76
11,31		^a 2,43 \pm 1,26	^a 2,71 \pm 1,29	5,42 \pm 2,76
FED	Grupo RP n=24			
(c/g)	monocular derecha	monocular izquierda	binocular	
0,18	^a 5,10 \pm 4,15	^a 4,80 \pm 4,11	² 6,06 \pm 4,77	
0,35	^{b2} 5,44 \pm 3,77	^{a2} 5,28 \pm 3,92	¹ 6,50 \pm 5,56	
0,71	^{a1} 5,84 \pm 4,54	^{a2} 5,69 \pm 4,69	¹ 7,43 \pm 6,02	
1,41	^{a1} 5,78 \pm 5,36	^{a1} 5,50 \pm 4,08	² 7,62 \pm 7,03	
2,83	^{a1} 6,49 \pm 6,14	^{a2} 6,53 \pm 5,77	¹ 9,01 \pm 8,74	
5,66	^{b2} 4,07 \pm 3,07	^{b1} 3,76 \pm 2,68	¹ 5,82 \pm 5,70	
11,31	^b 1,70 \pm 1,29	^{b1} 1,63 \pm 0,92	¹ 2,73 \pm 2,40	

Diferencias significativas entre condiciones experimentales para cada grupo y FED (análisis intragrupo): binocular vs. monocular (^a $p < 0.01$, ^b $p < 0.05$); monocular vs. monocular (^c $p < 0.01$, ^d $p < 0.05$).

Diferencias significativas entre grupos para cada condición experimental y FED (análisis intergrupos): control C₁ vs. patológico RP (¹ $p < 0.01$, ² $p < 0.05$).

Resultados

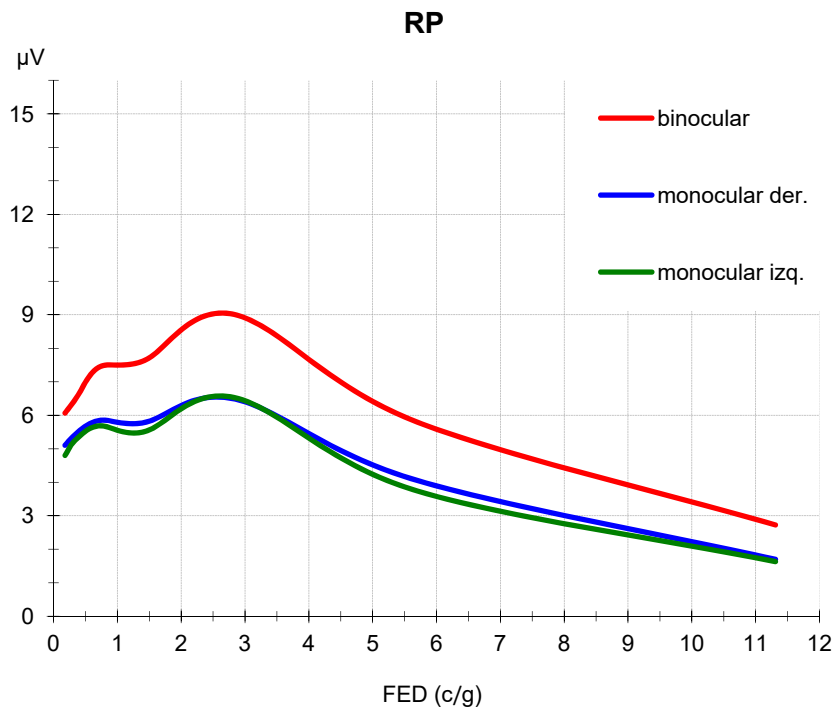
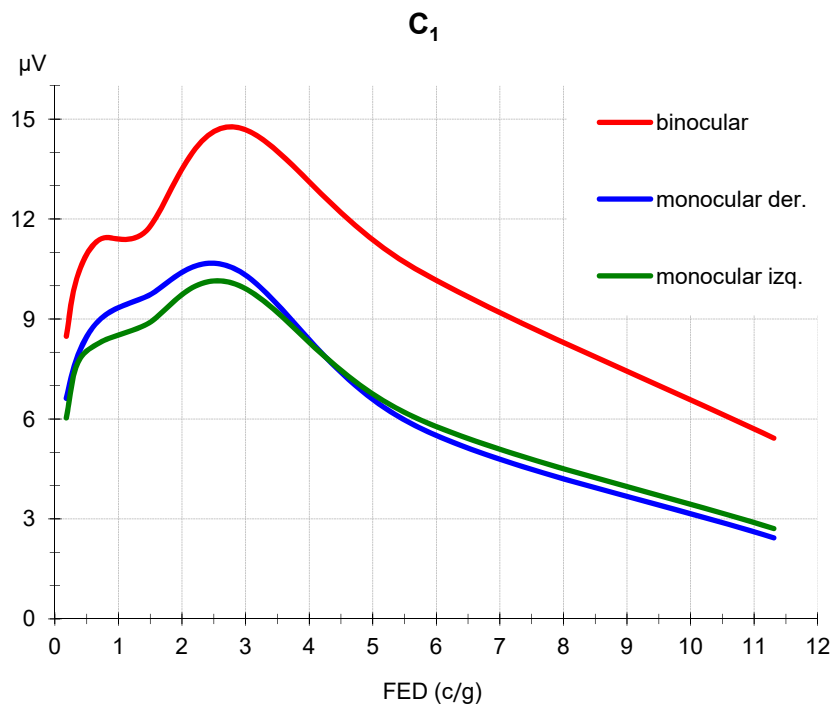


Figura 4.2.6. Amplitud media de la P100 registrada en los grupos C₁ y RP, con daderos al 100% de contraste (n=24).

2.2.1 Monocular

El análisis intragrupo de las amplitudes monoculares de la P100 determinó que no existen diferencias significativas entre los PEV obtenidos con estimulación monocular derecha e izquierda en ninguno de los grupos estudiados, con ninguno de los tamaños de damero utilizados (tabla IV-III y figura 4.2.6). Los pacientes RP generan amplitudes monoculares (derecha e izquierda) menores que los sujetos control en todas las FED analizadas y al comparar las amplitudes registradas en estos grupos se obtienen diferencias significativas ($p < 0.001$) en ambas condiciones experimentales (tabla IV-III y figura 4.2.7). Analizadas por FED los pacientes generaron PEV con amplitudes significativamente menores en la condición experimental monocular derecha con dameros de 0.71, 1.41 y 2.83 c/g ($p < 0.01$) y con 0.35 y 5.66 c/g ($p < 0.05$), y en la monocular izquierda con 1.41, 5.66 y 11.31 c/g ($p < 0.01$) y con 0.35, 0.71, y 2.83 c/g ($p < 0.05$).

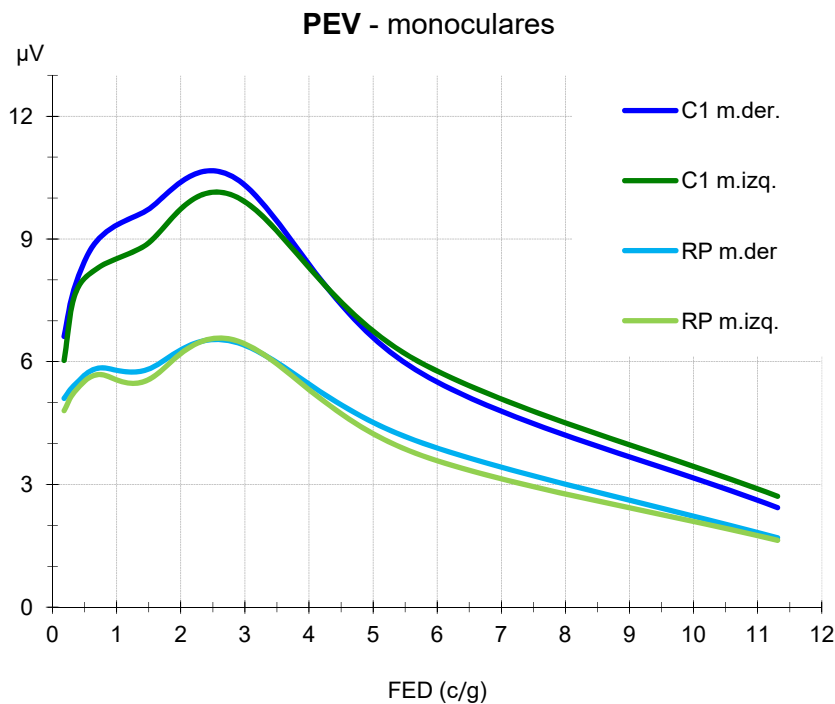


Figura 4.2.7. Amplitud media de la P100 registrada con estimulación monocular derecha e izquierda, al 100% de contraste. El análisis estadístico muestra diferencias significativas entre los valores del grupo RP y C₁ ($p < 0.001$) en ambas condiciones experimentales.

2.2.2 Binocular

Los pacientes RP también generan amplitudes binoculares atenuadas con todos los tamaños de damero estudiados y al compararlas con las obtenidas en el grupo control, se detectan diferencias significativas ($p < 0.001$) entre estos grupos en esta condición experimental (tabla IV-III y figura 4.2.8). Analizados por FED, los PEV binoculares generados por pacientes RP muestran amplitudes significativamente menores a las obtenidas en sujetos control con dameros de 0.35, 0.71, 2.83, 5.66 y 11.31 c/g ($p < 0.01$) y con 0.18 y 1.41 c/g ($p < 0.05$).

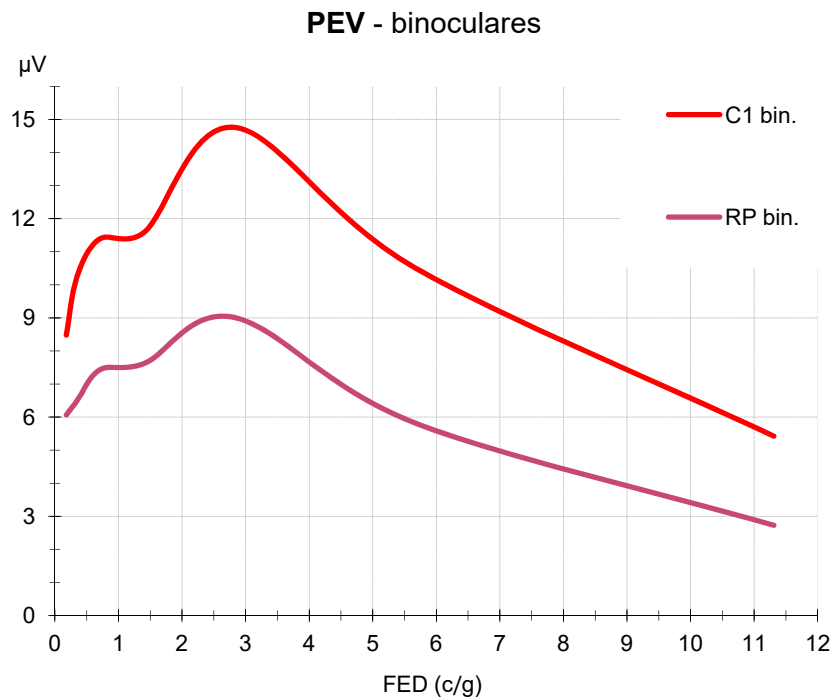


Figura 4.2.8. Amplitud media de la P100 binocular, registrada con dameros al 100% de contraste. Se obtienen diferencias significativas entre los valores del grupo RP y C₁ ($p < 0.001$).

Tabla IV-IV. Ecuación de la línea de tendencia polinómica (y) y coeficiente de determinación (R^2) que muestran la relación entre los valores de amplitud media de la P100 y las diferentes FED, para cada uno de los grupos y condiciones experimentales, al 100% de contraste.

Condición experimental	Grupo C ₁
Binocular	$y = 0,0552x^3 - 1,0589x^2 + 4,6706x + 8,1257; R^2 = 0,95$
Monocular derecha	$y = 0,0592x^3 - 1,0502x^2 + 3,9563x + 6,3161; R^2 = 0,99$
Monocular izquierda	$y = 0,0504x^3 - 0,9102x^2 + 3,5623x + 5,9349; R^2 = 0,97$
	Grupo RP
Binocular	$y = 0,0367x^3 - 0,6769x^2 + 2,7102x + 5,5930; R^2 = 0,98$
Monocular derecha	$y = 0,0223x^3 - 0,4044x^2 + 1,4417x + 4,8859; R^2 = 0,98$
Monocular izquierda	$y = 0,0260x^3 - 0,4650x^2 + 1,6701x + 4,5702; R^2 = 0,97$

2.2.3 Integración binocular

Los registros de los PEV con estimulación binocular muestran un incremento significativo de la amplitud de la P100 sobre los valores registrados con estimulación monocular (derecha o izquierda) en todos los grupos estudiados y con todas las FED analizadas.

En el grupo control C₁, la amplitud binocular muestra diferencias significativas ($p < 0.001$) en comparación con ambas amplitudes monoculares. El análisis por FED muestra un incremento significativo de la respuesta binocular sobre la monocular derecha con daderos de 0.35, 2.83, 5.66 y 11.31 c/g ($p < 0.01$) y con 0.18, 0.71 y 1.41 c/g ($p < 0.05$), y sobre la monocular izquierda ($p < 0.01$) con todas las FED analizadas (tabla IV-III y figura 4.2.6).

En el grupo patológico también se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre los PEV binoculares y ambos monoculares (tabla IV-III y figura 4.2.6). El análisis por FED muestra un incremento de la respuesta binocular sobre la monocular derecha con estímulos de 0.18, 0.71, 1.41 y 2.83 c/g ($p < 0.01$) y con 0.35, 5.66 y 11.31 c/g ($p < 0.05$), y sobre las monoculares izquierdas con las FED 0.18, 0.35, 0.71, 1.41 y 2.83 c/g ($p < 0.01$) y con 5.66 y 11.31 c/g ($p < 0.05$).

El incremento que experimentan los valores de amplitud binocular sobre la amplitud monocular no se distribuye por igual en todas las FED analizadas y tampoco se comporta del mismo modo en cada uno de los grupos estudiados.

En ambos grupos se observa que el cociente de proporcionalidad (k), obtenido al dividir la amplitud binocular entre la monocular, aumenta conforme lo hace la FED. Sin embargo, en el grupo RP la pendiente que representa los valores medios de k sufre una desaceleración, sin valor estadístico, a partir de la FED 2.83 c/g (figura 4.2.9).

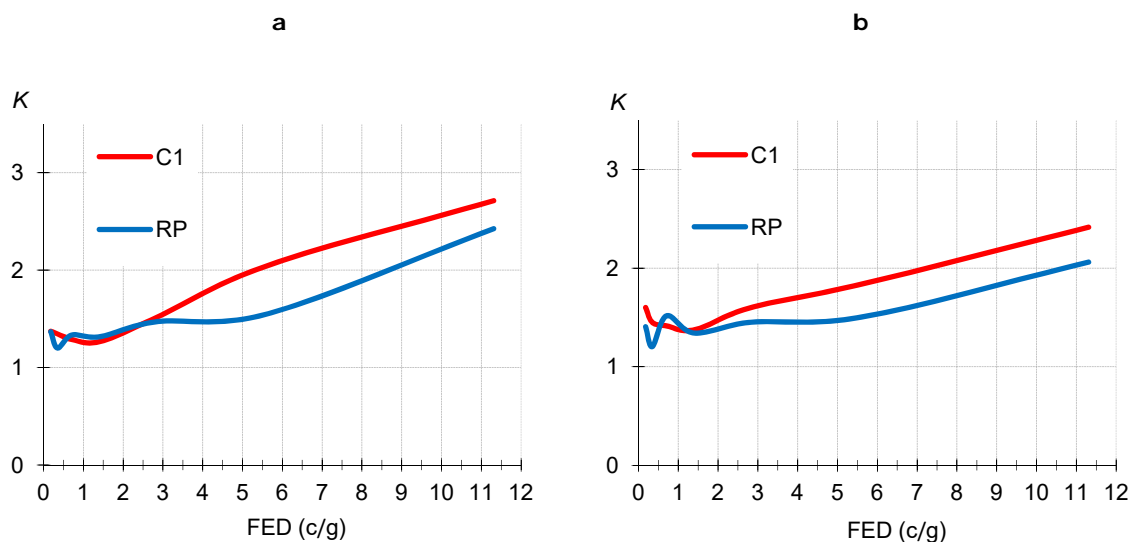


Figura 4.2.9. Valores medios del cociente de proporcionalidad (k) entre las amplitudes binocular y monocular de la P100. **a)** Monocular derecha. **b)** Monocular izquierda.

Con los datos de este estudio, se observó que mediante la fórmula del teorema de Pitágoras corregida con el error estándar, se puede estimar la relación entre las amplitudes monoculares y la binocular. Este algoritmo matemático predice los valores de amplitud binocular teórica, conocidas las amplitudes monoculares derecha e izquierda. Cuando sólo se conoce una de ellas, la amplitud binocular se estima a partir de dos veces la amplitud monocular.

$$b = \sqrt{md^2 + mi^2} \pm \sigma_{\bar{x}} \qquad b = \sqrt{2m^2} \pm \sigma_{\bar{x}}$$

donde:

$$\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \text{error estándar}$$

b = amplitud binocular de la P100 obtenida en O_z-F_z

m = amplitud monocular de la P100 obtenida en O_z-F_z

md = monocular derecha

mi = monocular izquierda

Los datos obtenidos con esta fórmula (datos teóricos) se aproximan con bastante exactitud a los datos empíricos registrados en el grupo RP en todas las FED analizadas, bien se obtengan a partir de las dos amplitudes monoculares (derecha e izquierda) o se infieran a partir de una de ellas (figura 4.2.10).

En el grupo control C_1 la amplitud binocular teórica se ajusta a los datos empíricos en las FED bajas y medias (rango 0.18 - 2.83 c/g). Sin embargo, cuando se estimula con FED altas (5.66 y 11.31 c/g) la amplitud binocular empírica de la P100 se incrementa entre media y una desviación típica sobre la teórica (figura 4.2.11).

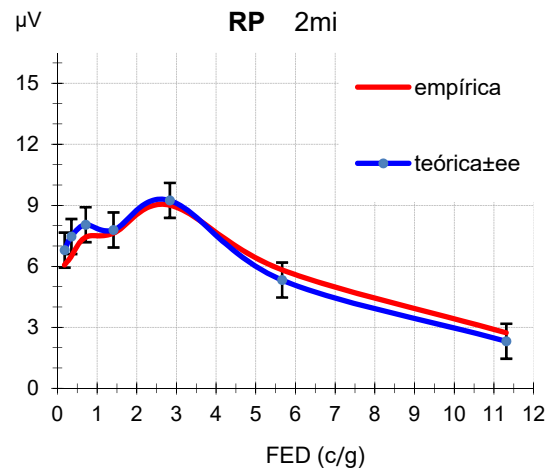
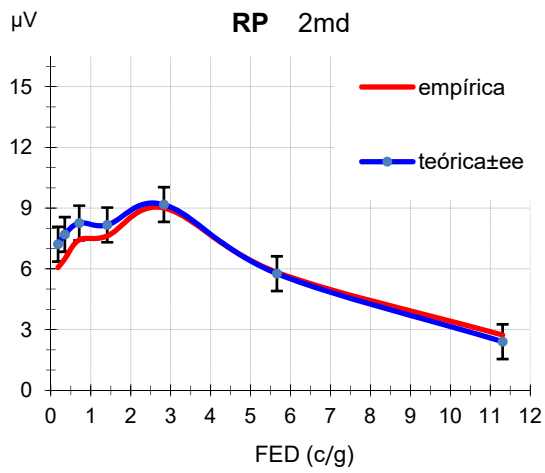
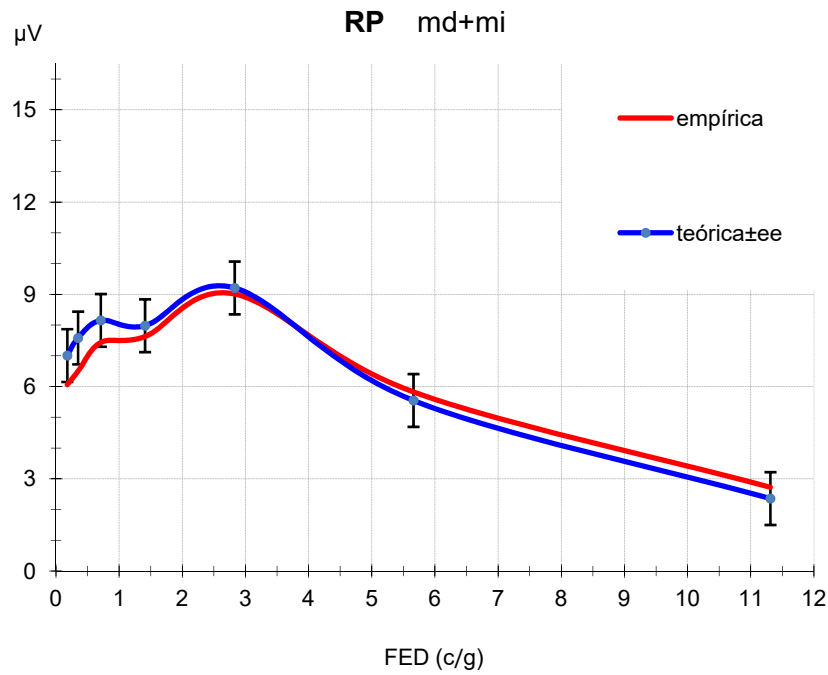


Figura 4.2.10. Amplitud binocular media de la P100 (valores empíricos y teóricos \pm error estándar) registrada en el dipolo O_z-F_z en el grupo RP. En la gráfica superior, la amplitud binocular teórica se ha calculado a partir de las dos amplitudes monoculares. En las gráficas inferiores, se ha calculado a partir de una sola de ellas. **md**=monocular derecha, **mi**=monocular izquierda.

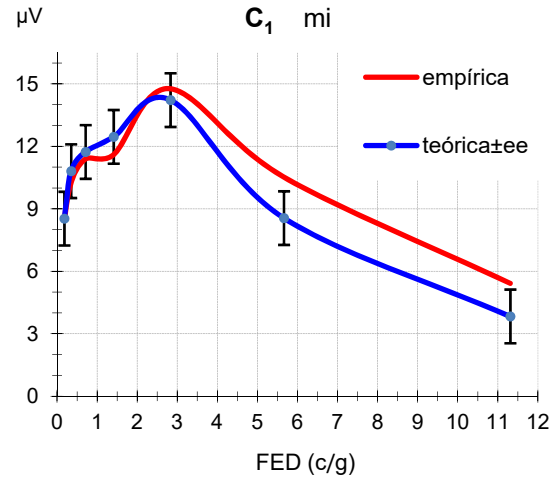
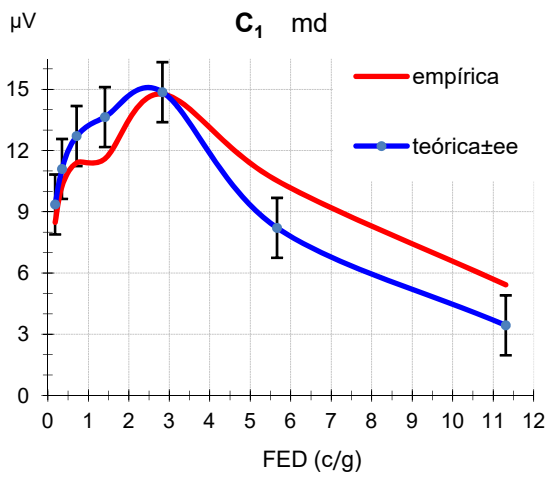
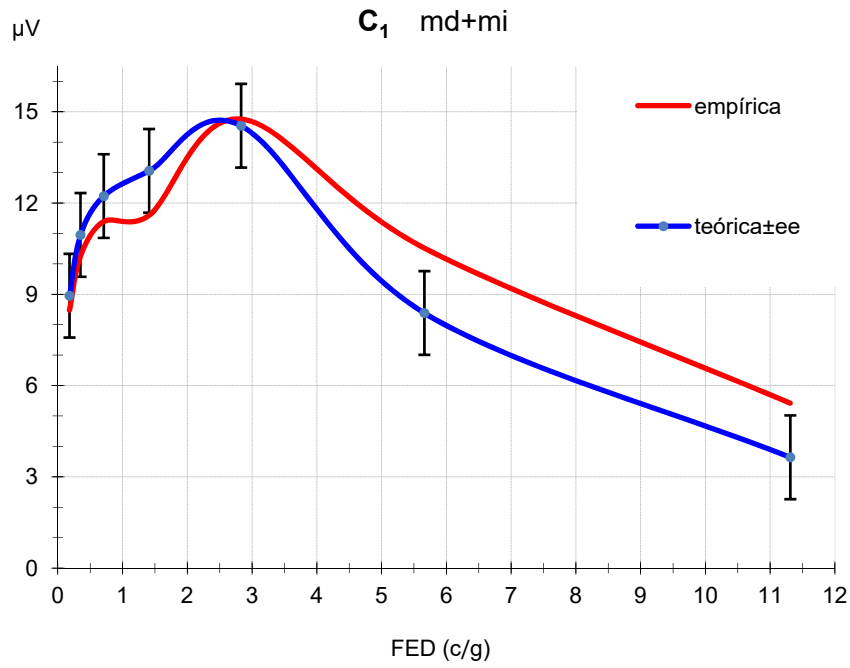


Figura 4.2.11. Amplitud binocular media de la P100 (valores empíricos y teóricos \pm error estándar) registrada en el dipolo O₂-F₂ en el grupo C₁. En la gráfica superior, la amplitud binocular teórica se ha calculado a partir de las dos amplitudes monoculares. En las gráficas inferiores, se ha calculado a partir de una sola de ellas. **md**=monocular derecha, **mi**=monocular izquierda.

3 PEV generados con diferentes contrastes de luminancia

Los PEV registrados en el grupo control C_2 (jóvenes) con estimulación atenuada (dameros con diferentes contrastes de luminancia), muestran un deterioro progresivo que correlaciona de forma inversa con los niveles de contraste del damero utilizado (a menor contraste mayor deterioro) y permite establecer cierta analogía con los PEV obtenidos en pacientes RP generados por estímulos al 100% de contraste (figura 4.3.1) y clasificados en subgrupos (RP_1 , RP_2 y RP_3).

Los PEV generados por el grupo control C_2 con estímulos al 78 y 100% de contraste de luminancia y los obtenidos en los subgrupos control C_{1A} (adultos) y patológico RP_3 al 100% de contraste, son morfológicamente muy parecidos y en general todos los registros reproducen los tres primeros componentes de onda (N75, P100 y N135). Sin embargo, los registros de C_2 al 78% y los de pacientes RP_3 muestran mayor variabilidad intersujetos.

Con estímulos al 16% de contraste se observa un deterioro importante en la morfología de los PEV obtenidos en el grupo control C_2 y cierta similitud con los registros del subgrupo RP_2 (atenuación de las oscilaciones, morfologías mal definidas y pérdida del componente N75).

Con dameros al 6% de contraste se generan los PEV con mayor deterioro (registros prácticamente planos donde subsiste una P100 muy atenuada). Estos registros son morfológicamente muy parecidos a los obtenidos en el subgrupo RP_1 .

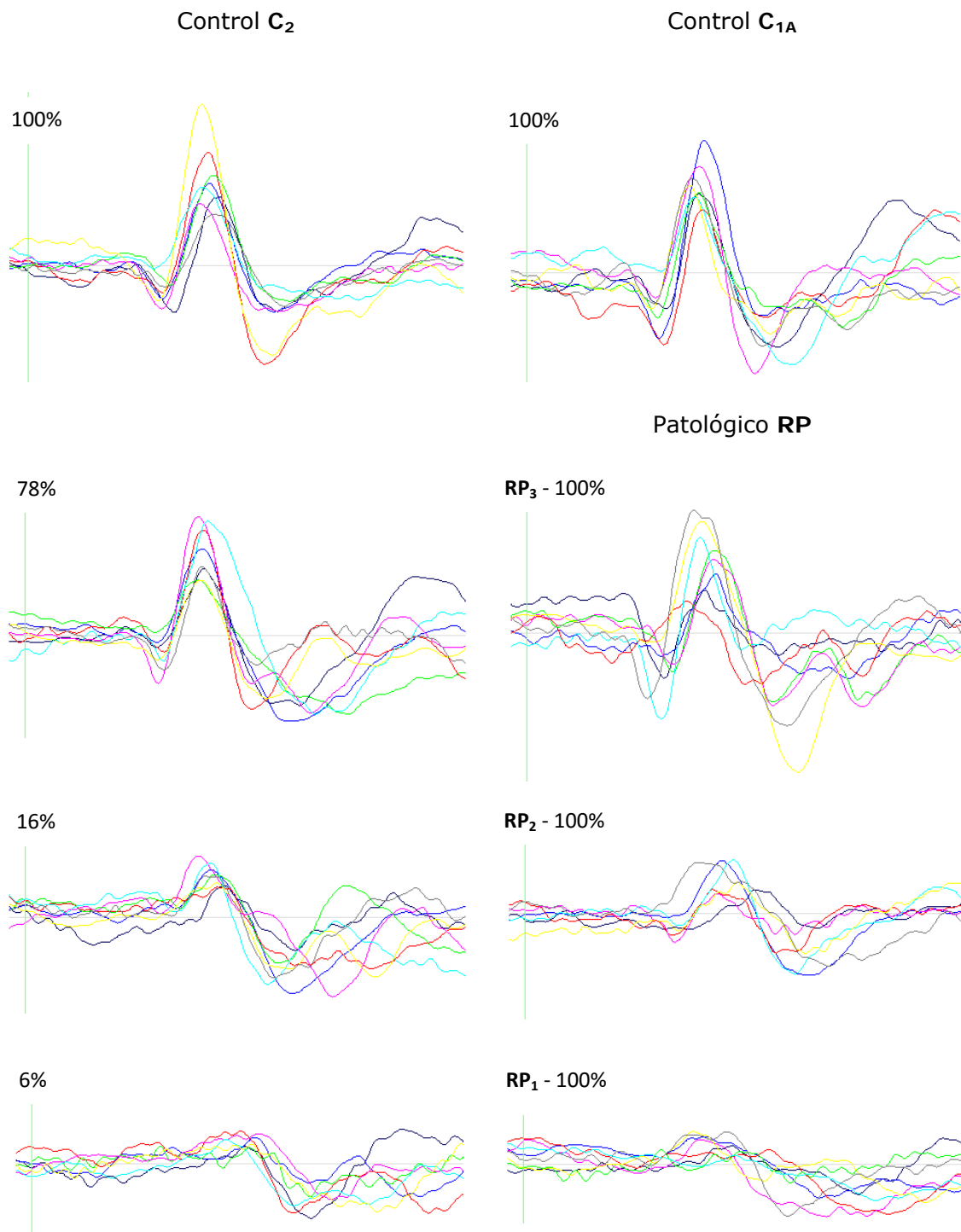


Figura 4.3.1. PEV monocular derecho, registrado en el dipolo O_2 - F_z con daderos de 0.71 c/g ($n=8$). Grupo control C_2 (jóvenes) al 6, 16, 78 y 100% de contraste. Grupo control C_{1A} (adultos) al 100% de contraste. Subgrupos del grupo patológico RP (RP_1 , RP_2 y RP_3) al 100% de contraste.

Según este primer análisis comparativo, atendiendo a la morfología de los PEV y para un tratamiento ordenado de los datos de latencia y amplitud de la P100, los registros obtenidos en pacientes con estímulos al 100% de contraste y los registrados en sujetos control con diferentes niveles de contraste, se clasificaron en cuatro categorías: PEV normales, con alteraciones leves, moderadas y graves.

- **PEV normales** son los registros obtenidos en sujetos control con estímulos al 100% de contraste (grupos C₂ y C_{1A}).
- **PEV con alteraciones leves** los registros obtenidos en sujetos sanos con daderos al 78% y en pacientes RP₃ al 100% de contraste.
- **PEV con alteraciones moderadas** los registros obtenidos en sujetos sanos con daderos al 16% y en pacientes RP₂ al 100% de contraste.
- **PEV con alteraciones graves** los registros obtenidos en sujetos sanos con daderos al 6% y en pacientes RP₁ al 100% de contraste.

3.1 Latencia

Cuando se estimula con daderos con el contraste atenuado, la variabilidad intersujetos aumenta y la latencia sufre un retraso proporcional, que correlaciona de forma inversa con los niveles de contraste utilizados (a menor contraste mayor latencia). Esto se observa en las dos condiciones estudiadas (monocular derecha y binocular), pero cada una de ellas se comporta de forma diferente. Estos resultados muestran cierta similitud con las latencias obtenidas en los diferentes subgrupos de pacientes (RP₁, RP₂ y RP₃) (tabla IV-V y figuras 4.3.2 y 4.3.4).

La línea de tendencia que mejor se ajusta a los valores de latencia registrados con las diferentes FED analizadas, para cada grupo, condición experimental y niveles de contraste de luminancia de los daderos se muestra en la tabla IV-VI.

Tabla IV-V. Latencia media \pm desviación típica de la P100 (ms), registrada en el dipolo O₂-F_z con estímulos al 6, 16, 78 y 100% de contraste en el grupo control C₂ y al 100% de contraste en los subgrupos patológicos (RP₁, RP₂ y RP₃) y control C_{1A}.

Grupo control C ₂ n=8				
contraste	6%	16%	78%	100%
FED	monocular der.	monocular der.	monocular der.	monocular der.
0,71	112,93 \pm 6,12	^f 105,86 \pm 5,39	^a 101,71 \pm 3,59	^a 101,88 \pm 1,46
1,41	117,10 \pm 7,03	^f 109,49 \pm 3,70	^{ac} 102,31 \pm 4,67	^{ac} 102,89 \pm 1,98
2,83	130,50 \pm 8,94	^f 119,95 \pm 7,15	^{ac} 107,56 \pm 4,50	^{ac} 107,29 \pm 2,65
5,66	139,25 \pm 8,18	131,61 \pm 4,76	^{ac} 120,18 \pm 5,77	^{ac} 116,69 \pm 4,30
11,31	-- \pm --	-- \pm --	131,71 \pm 9,24	128,05 \pm 5,43
(c/g)	binocular	binocular	binocular	binocular
0,71	[#] 101,96 \pm 7,05	[#] 100,99 \pm 4,94	100,13 \pm 4,42	100,20 \pm 0,95
1,41	[#] 108,15 \pm 5,01	[#] 102,54 \pm 5,47	^a 100,60 \pm 4,01	^a 101,63 \pm 1,11
2,83	[#] 121,58 \pm 3,63	^{#f} 112,33 \pm 4,49	^{ac} 105,59 \pm 3,21	^{ac} 106,30 \pm 2,66
5,66	136,51 \pm 5,82	128,93 \pm 8,95	^{ac} 115,63 \pm 4,03	^{ac} 114,64 \pm 3,15
11,31	142,83 \pm 5,05	138,70 \pm 7,51	^b 130,13 \pm 8,15	^{ac} 127,56 \pm 5,62
Subgrupos patológicos RP y control C _{1A} (contraste 100%) n=8				
FED	RP ₁	RP ₂	RP ₃	C _{1A}
	monocular der.	monocular der.	monocular der.	monocular der.
0,71	108,71 \pm 12,69	104,14 \pm 6,33	103,14 \pm 5,27	101,83 \pm 4,00
1,41	119,03 \pm 15,16	110,36 \pm 5,80	^{bd} 103,43 \pm 2,88	^{bd} 102,43 \pm 2,35
2,83	126,70 \pm 17,38	119,63 \pm 6,67	^a 108,90 \pm 4,05	^a 107,56 \pm 3,08
5,66	-- \pm --	130,61 \pm 14,85	123,66 \pm 10,64	117,93 \pm 4,62
11,31	-- \pm --	137,10 \pm 9,05	133,26 \pm 6,50	133,14 \pm 6,07
(c/g)	binocular	binocular	binocular	binocular
0,71	107,56 \pm 11,82	102,55 \pm 6,72	102,93 \pm 5,57	102,10 \pm 2,89
1,41	118,07 \pm 12,36	^{2f} 109,25 \pm 6,07	^{2b} 105,95 \pm 5,53	^{ac} 102,94 \pm 3,19
2,83	127,80 \pm 9,05	^f 117,79 \pm 8,79	^{1a} 111,81 \pm 3,94	^{ac} 106,34 \pm 2,42
5,66	135,30 \pm 15,56	130,71 \pm 8,69	^b 122,80 \pm 10,62	^{ac} 116,46 \pm 5,98
11,31	-- \pm --	140,98 \pm 11,97	135,23 \pm 6,38	134,53 \pm 7,11
retraso	grave	moderado	leve	normal

Diferencias significativas entre grados de retraso en la latencia de la P100: leve y normal vs. grave (^a $p < 0.01$, ^b $p < 0.05$); leve y normal vs. moderada (^c $p < 0.01$, ^d $p < 0.05$); moderada vs. grave (^e $p < 0.01$, ^f $p < 0.05$).

Diferencias significativas entre grupos para cada condición experimental y FED (análisis intergrupos): control C₂ vs. subgrupos patológicos (RP₁, RP₂ y RP₃) y control C_{1A} (¹ $p < 0.01$, ² $p < 0.05$).

Diferencias significativas entre condiciones experimentales: monocular vs. binocular (^{*} $p < 0.01$, [#] $p < 0.05$).

Tabla IV-VI. Ecuación de la línea de tendencia (y) y coeficiente de determinación (R^2) que muestran la relación entre la latencia media de la P100 y las diferentes FED, con estímulos al 6, 16 y 78% de contraste en el grupo control C_2 y al 100% en los subgrupos control C_{1A} y patológicos (RP_1 , RP_2 y RP_3), para las condiciones experimentales monocular derecha y binocular.

MONOCULAR DERECHA	
Contraste	Grupo C_2
100%	$y = -0,0842x^2 + 3,5652x + 98,597; R^2 = 1$
78%	$y = -0,1404x^2 + 4,6766x + 96,978; R^2 = 0,99$
16%	$y = 12,675\ln(x) + 107,94; R^2 = 0,96$
6%	$y = 13,348\ln(x) + 115,68; R^2 = 0,97$
Subgrupos	Contraste (100%)
C_{1A}	$y = -0,0479x^2 + 3,6337x + 98,28; R^2 = 1$
RP_3	$y = -0,201x^2 + 5,4765x + 97,319; R^2 = 0,98$
RP_2	$y = 0,0362x^3 - 1,0333x^2 + 10,586x + 97,22; R^2 = 1$
RP_1	$y = 13,003\ln(x) + 113,63; R^2 = 0,99$
BINOCULAR	
Contraste	Grupo C_2
100%	$y = -0,0596x^2 + 3,339x + 97,459; R^2 = 1$
78%	$y = -0,0485x^2 + 3,518x + 96,641; R^2 = 1$
16%	$y = -0,3596x^2 + 8,0774x + 93,541; R^2 = 0,99$
6%	$y = 0,0234x^3 - 0,9782x^2 + 12,453x + 93,209; R^2 = 1$
Subgrupos	Contraste (100%)
C_{1A}	$y = 0,0411x^2 + 2,6435x + 99,482; R^2 = 1$
RP_3	$y = -0,1655x^2 + 5,061x + 99,197; R^2 = 1$
RP_2	$y = 0,0246x^3 - 0,7909x^2 + 9,7411x + 96,371; R^2 = 1$
RP_1	$y = 13,42\ln(x) + 112,87; R^2 = 0,99$

3.1.1 Monocular

Los registros con estimulación monocular derecha realizados en el grupo control C_2 , mediante estímulos con diferentes atenuaciones del contraste de luminancia, muestran diferentes grados de retraso en la latencia de la P100 (figura 4.3.2 y tabla IV-V). Con estímulos al 6% de contraste se registran los mayores retrasos de latencia y con estímulos al 16% se observan retrasos medios. Para estos dos niveles de contraste no se obtiene respuesta en la FED 11.31 c/g. Con daderos al 78% los valores de latencia registrados se aproximan a la normalidad.

El análisis estadístico, tanto por grupos como por FED, no detecta diferencias significativas entre los registros realizados al 78 y 100% de contraste. Entre los registros realizados al 6 y 16% de contraste se observan diferencias significativas ($p < 0.01$), así como entre los realizados al 6% y los obtenidos al 78 y 100% ($p < 0.001$) y entre los realizados al 16% y los obtenidos al 78 y 100% ($p < 0.005$). Analizados por FED se observan diferencias significativas ($p < 0.05$) con estímulos al 6 y 16% en las FED 0.71, 1.41 y 2.83 c/g y entre los registros generados con estímulos al 6% y los obtenidos al 78 y 100% ($p < 0.01$) en todas las FED donde se obtuvo respuesta. También hubo diferencias significativas entre los generados con estímulos al 16% y los obtenidos al 78 y 100% ($p < 0.01$) en las FED 1.41, 2.83 y 5.66 c/g (tabla IV-V y figura 4.3.2).

El subgrupo RP_1 muestra los mayores retrasos de latencia registrados en los pacientes y no obtiene respuesta con las FED 5.66 y 11.31 c/g. El subgrupo RP_2 registra retrasos medios y el subgrupo RP_3 obtiene valores de latencia próximos a la normalidad del grupo control C_{1A} (figura 4.3.2 y tabla IV-V). El análisis estadístico, tanto por grupos como por FED, no detecta diferencias significativas entre los grupos control C_{1A} y RP_3 , ni entre los subgrupos RP_1 y RP_2 . Sin embargo, se observan diferencias significativas ($p < 0.005$) entre los subgrupos patológicos RP_1 y RP_3 y entre RP_2 y RP_3 , y ($p < 0.001$) entre el grupo RP_1 y control C_{1A} y entre RP_2 y C_{1A} . Analizado por FED, se detectan diferencias significativas ($p < 0.05$) con la FED 1.41 c/g entre el grupo RP_1 y los grupos RP_3 y C_{1A} y entre el grupo RP_2 y los grupos RP_3 y C_{1A} . En la FED 2.83 c/g las diferencias son significativas ($p < 0.01$) entre el grupo RP_1 y los grupos RP_3 y C_{1A} .

Resultados

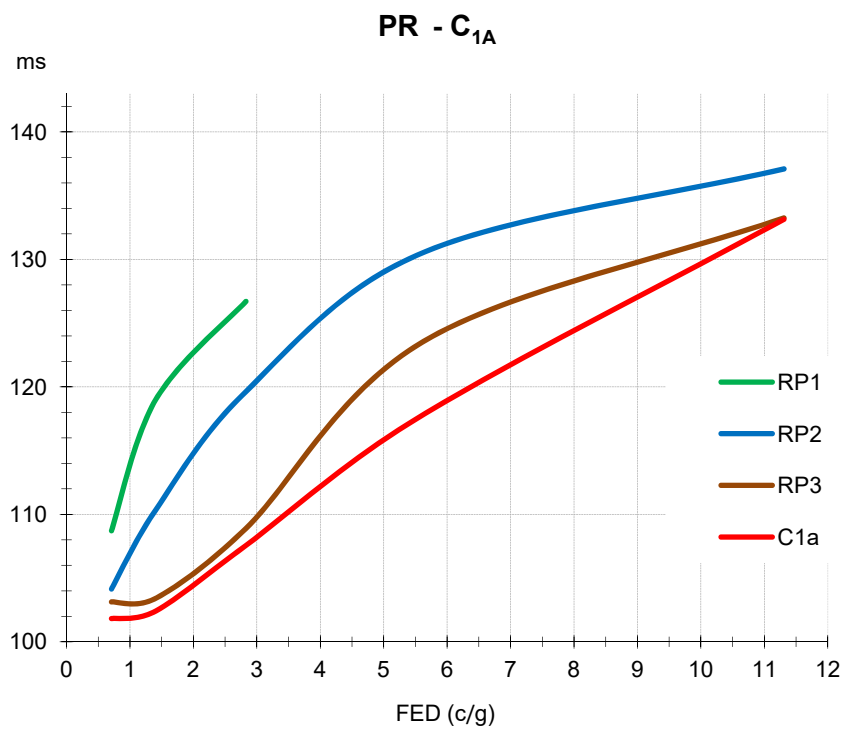
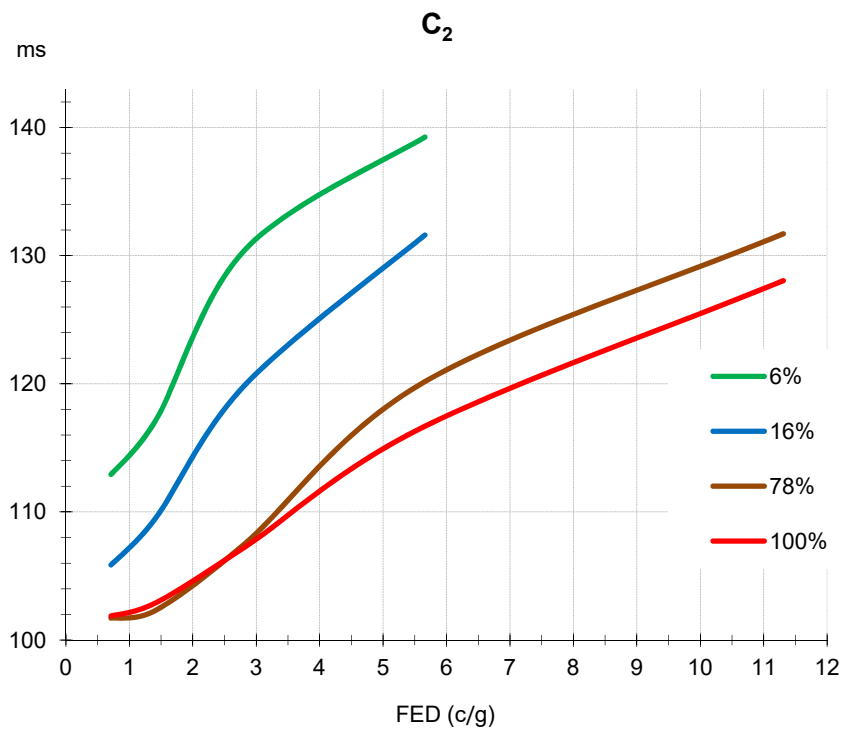


Figura 4.3.2. Latencia media de la P100 (monocular derecha), para cada uno de los grupos estudiados (n=8): control C₂ con estímulos al 6, 16, 78 y 100% de contraste de luminancia, patológicos (RP₁, RP₂ y RP₃) y control C_{1A} con estímulos al 100% de contraste.

Al comparar los PEV monoculares obtenidos en los diferentes subgrupos patológicos con estímulos al 100% de contraste de luminancia y los obtenidos en el grupo control C_2 con diferentes niveles de contraste, se observa cierta concordancia entre los valores de latencia de la P100 (figura 4.3.3 y tabla IV-V). Se aprecia que las curvas y pendientes que reflejan las latencias medias son muy parecidas y no se detectan diferencias significativas en los valores de latencia en ninguna de las FED analizadas entre: RP_1 y C_2 con estímulos al 6%, RP_2 y C_2 con estímulos al 16%, RP_3 y C_2 con estímulos al 78% y C_{1A} y C_2 con estímulos al 100%.

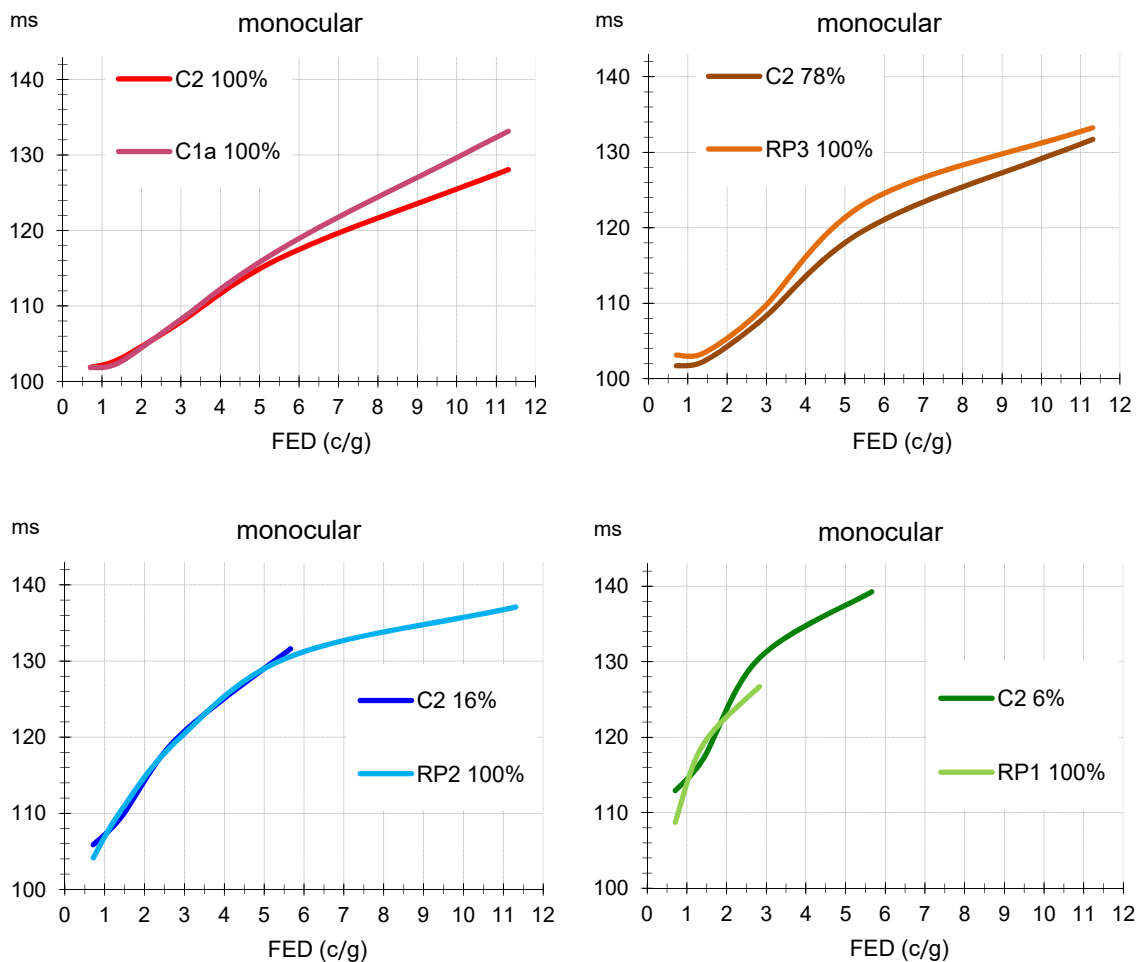


Figura 4.3.3. Latencia media de la P100 (monocular derecha). Comparaciones entre grupos: control C_2 con estímulos al 6, 16, 78 y 100% de contraste de luminancia y subgrupos patológicos (RP_1 , RP_2 y RP_3) y control C_{1A} con estímulos al 100% de contraste. No se observan diferencias significativas entre ninguno de los grupos comparados ($p > 0.05$).

3.1.2 Binocular

Al igual que ocurre con los PEV monoculares, en los registros binoculares realizados al grupo control C_2 con estimulación atenuada, la latencia de la P100 sufre un retraso proporcional a los niveles de contraste utilizados. Con estímulos al 6% se registran los valores con mayor retraso de latencia. Con estímulos al 16% se observan retrasos medios y con estímulos al 78% los valores de latencia registrados se aproximan a la normalidad (figura 4.3.4 y tabla IV-V).

El análisis estadístico no detecta diferencias significativas entre los registros realizados al 78 y 100% de contraste, ni entre los realizados al 6 y 16%. Entre los generados con daderos al 6% y los realizados al 78 y 100% las diferencias son significativas ($p < 0.001$), así como entre los realizados al 16% y los obtenidos al 78 y 100% ($p < 0.005$). El análisis por FED detecta diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los registros al 6 y 16% de contraste con daderos de 2.83 c/g. Entre los generados al 6 y 78 % con daderos de 1.41, 2.83 y 5.66 c/g ($p < 0.01$) y con 11.31 c/g ($p < 0.05$). Entre los obtenidos al 6 y 100% ($p < 0.01$) con las FED 1.41, 2.83, 5.66 y 11.31 c/g. Entre los generados al 16 y 78 % con 2.83 y 5.66 c/g ($p < 0.01$) y entre los generados al 16 y 100% con 2.83, 5.66 y 11,31c/g ($p < 0.01$).

Con estimulación binocular al 100% de contraste los pacientes RP_1 muestran los mayores retrasos de latencia registrados y no se obtiene respuesta con la FED 11.31 c/g. El subgrupos RP_2 registra retrasos medios y RP_3 próximos a la normalidad (figura 4.3.4 y tabla IV-V). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos control C_{1A} y patológico RP_3 , ni entre los subgrupos RP_1 y RP_2 . Sin embargo, las diferencias fueron significativas entre RP_1 y RP_3 ($p < 0.005$), RP_2 y RP_3 ($p < 0.05$) y entre el grupo control C_{1A} y los patológicos RP_1 y RP_2 ($p < 0.001$). El análisis por FED detecta diferencias significativas con daderos de 1.41 c/g entre RP_1 y los grupos RP_2 y RP_3 ($p < 0.05$) y entre C_{1A} y los grupos RP_1 y RP_2 ($p < 0.01$). Con daderos de 2.83 c/g las diferencias son significativas entre RP_1 y los grupos RP_2 y RP_3 ($p < 0.05$) y entre C_{1A} y los grupos RP_1 y RP_2 ($p < 0.01$). Con la FED 5.66 c/g hay diferencias significativas entre C_{1A} y los grupos RP_1 y RP_2 ($p < 0.01$) y entre los grupos RP_1 y RP_3 ($p < 0.05$).

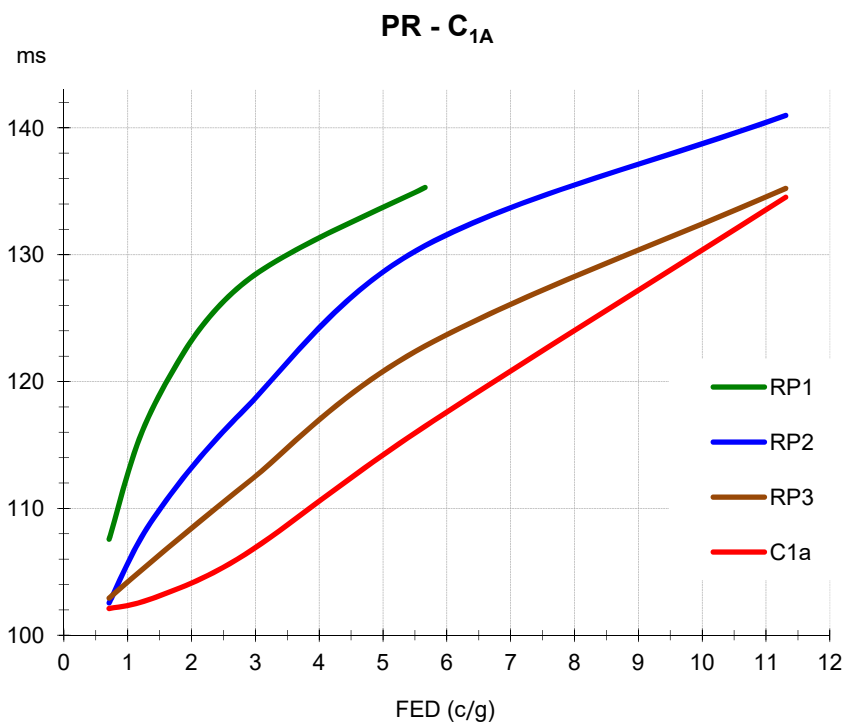
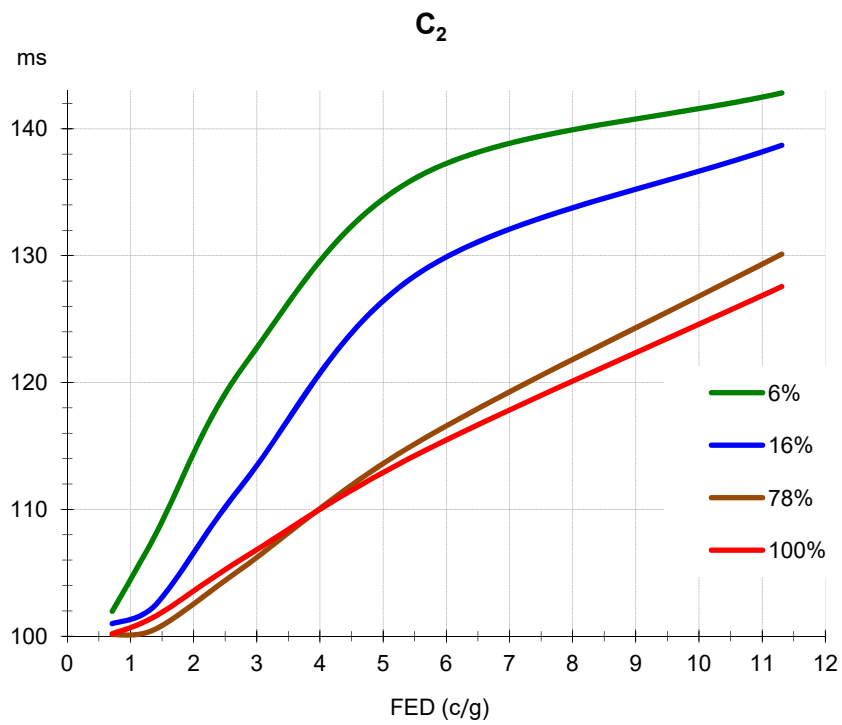


Figura 4.3.4. Latencia media de la P100 (binocular) para cada uno de los grupos estudiados (n=8): grupo control C₂ con estímulos al 6, 16, 78 y 100% de contraste de luminancia y subgrupos patológicos (RP₁, RP₂ y RP₃) y control C_{1A} con estímulos al 100% de contraste.

Al comparar los PEV binoculares obtenidos en el grupo control C_2 con estimulación atenuada y los obtenidos en los diferentes subgrupos patológicos con estímulos al 100% de contraste, se observa que los valores de latencia binocular del grupo control C_2 son menores que los obtenidos en los subgrupos patológicos y que hay cierta similitud entre las curvas y pendientes de las latencias medias (figura 4.3.5). Sin embargo, no se detectan diferencias significativas entre: RP_1 y C_2 con estímulos al 6%, RP_2 y C_2 al 16%, RP_3 y C_2 al 78% y entre C_{1A} y C_2 al 100%. Analizado por FED las diferencias son significativas con daderos de 1.41 c/g entre RP_2 y C_2 al 16% y entre RP_3 y C_2 al 78% ($p < 0.05$) y con 2.83 c/g ($p < 0.01$) entre RP_3 y C_2 al 78% de contraste.

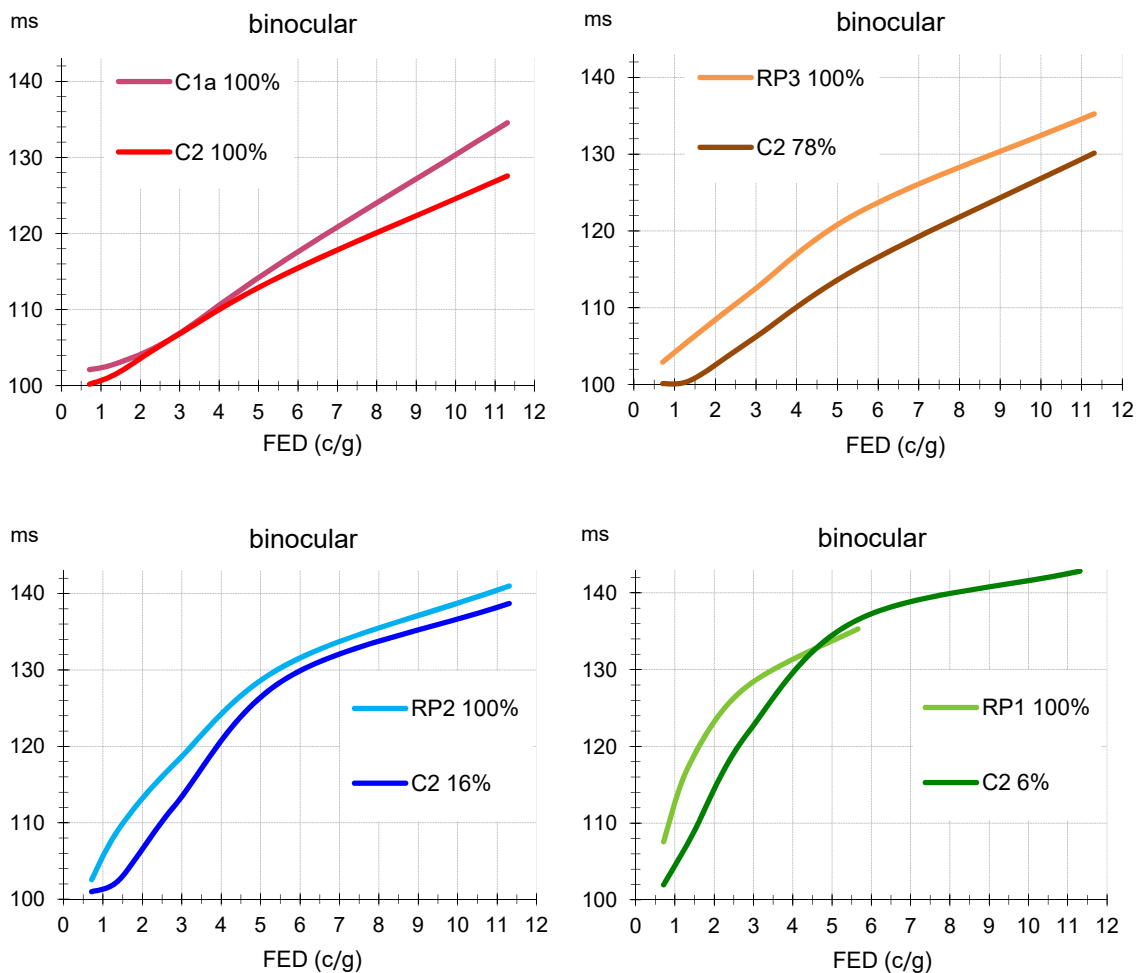


Figura 4.3.5. Latencia binocular media de la P100. Comparaciones entre grupos: control C_2 con estímulos al 6, 16, 78 y 100% de contraste de luminancia y subgrupos patológicos (RP_1 , RP_2 y RP_3) y control C_{1A} con estímulos al 100% de contraste.

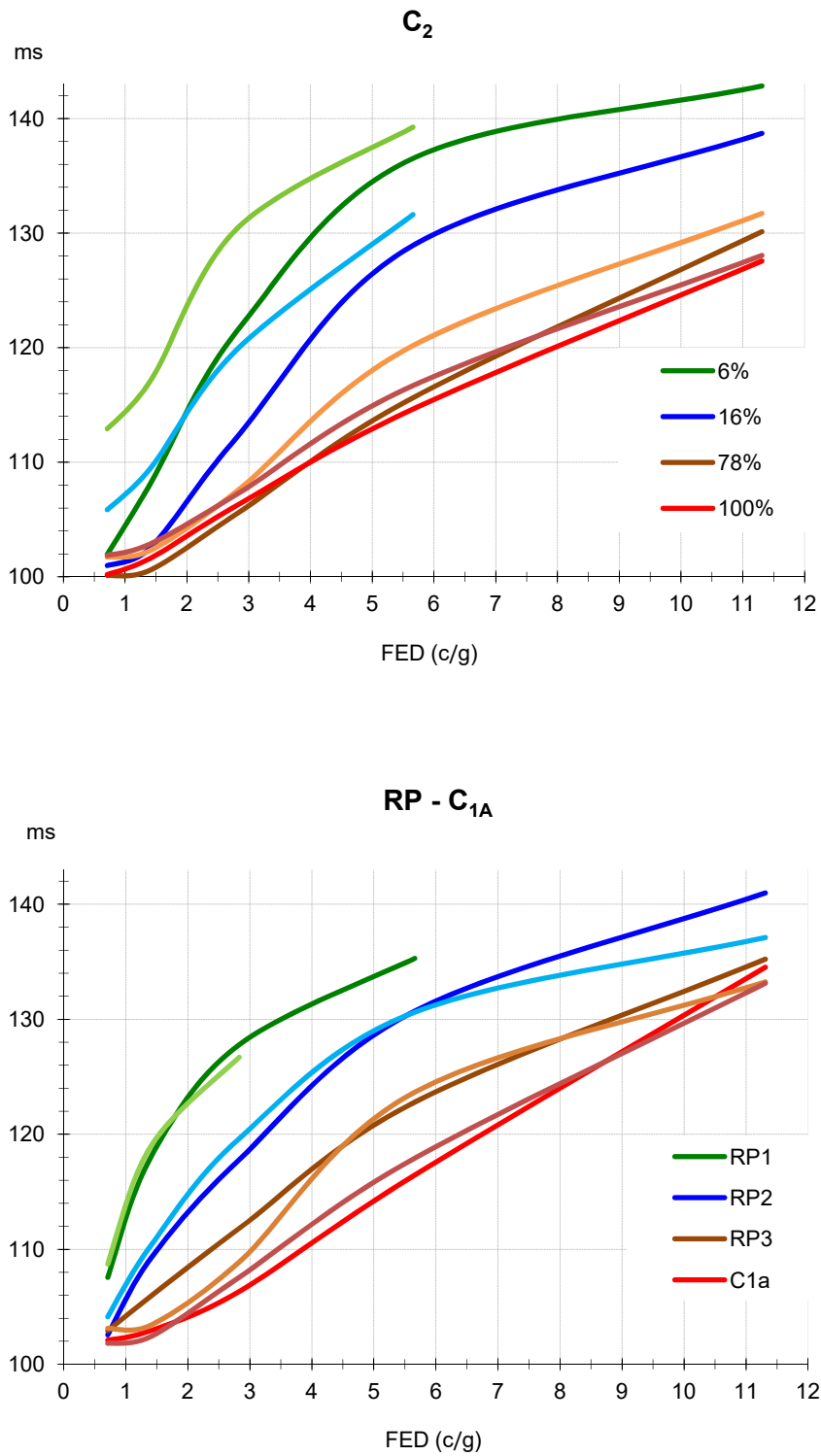


Figura 4.3.6. Latencia media de la P100, obtenida en el grupo control C₂ con estímulos al 6, 16, 78 y 100% de contraste de luminancia y subgrupos patológicos (RP₁, RP₂ y RP₃) y control C_{1A} con estímulos al 100% de contraste. Comparaciones entre registros binocular (trazos oscuros) y monocular derecho (trazos claros).

Al comparar las latencias monoculares con las binoculares (análisis intragrupo), se observa que no hay diferencias significativas entre los registros monoculares y binoculares obtenidos en los diferentes subgrupos patológicos. En cambio el grupo control muestra mayor retraso en las latencias monoculares en comparación con las binoculares, con diferencias significativas ($p < 0.05$) en las FED 0.71, 1.41 y 2.83 c/g con estímulos al 6 y 16% de contraste (figura 4.3.6 y tabla IV-V).

3.2 Amplitud

El análisis de los PEV generados con estimulación atenuada muestra que al disminuir el contraste de luminancia de los estímulos, aumenta la variabilidad intersujetos y disminuyen los valores de amplitud de la P100, llegando a generar PEV prácticamente planos en las FED altas con estímulos de bajo contraste. Esto se observa en las dos condiciones estudiadas (monocular derecha y binocular). Los PEV registrados en pacientes RP al 100% de contraste muestran diferentes valores de amplitud de la P100 para cada uno de los subgrupos estudiados (RP₁, RP₂ y RP₃). La línea de amplitudes medias representa curvas y pendientes diferentes para cada uno de ellos, mostrando cierta analogía con los resultados obtenidos en sujetos sanos con estimulación atenuada (tabla IV-VII y figuras 4.3.7 y 4.3.10).

La línea de tendencia que mejor se ajusta a los valores de amplitud registrados con las diferentes FED analizadas, para cada grupo, condición experimental y niveles de contraste de luminancia de los daderos se muestra en la tabla IV-VIII.

Tabla IV-VII. Amplitud media \pm desviación típica de la P100 (μ V), registrada en el dipolo O₂-F_z con estímulos al 6, 16, 78 y 100% de contraste en el grupo control C₂ y al 100% de contraste en los subgrupos patológicos (RP₁, RP₂ y RP₃) y control C_{1A}.

Grupo control C₂ n=8				
contraste	6%	16%	78%	100%
FED	monocular der.	monocular der.	monocular der.	monocular der.
0,71	2,31 \pm 0,79	^e 3,84 \pm 0,89	^{ac} 8,26 \pm 3,03	^{ac} 9,49 \pm 1,55
1,41	2,89 \pm 1,01	3,96 \pm 1,71	^{ac} 9,08 \pm 3,63	^{ac} 9,84 \pm 1,92
2,83	2,54 \pm 1,28	^e 4,54 \pm 1,41	^{ac} 9,68 \pm 3,01	^{ac} 11,34 \pm 2,21
5,66	1,12 \pm 0,76	^f 2,71 \pm 1,31	^{ac} 7,72 \pm 2,94	^{ac} 7,73 \pm 1,05
11,31	-- \pm --	-- \pm --	2,63 \pm 1,14	3,53 \pm 1,82
(c/g)	binocular	binocular	binocular	binocular
0,71	[#] 4,03 \pm 1,40	^{##} 5,47 \pm 1,57	^{ac} 10,84 \pm 4,98	^{#ac} 11,62 \pm 1,62
1,41	[#] 4,59 \pm 1,17	5,25 \pm 1,35	^{ac} 11,46 \pm 5,89	^{ac} 11,89 \pm 2,59
2,83	[#] 4,93 \pm 2,48	[#] 6,64 \pm 1,73	^{ac} 13,18 \pm 5,63	^{+ac} 16,01 \pm 2,62
5,66	[#] 3,19 \pm 2,33	^{##} 6,23 \pm 3,84	^{#ac} 13,22 \pm 4,40	^{+ac} 14,79 \pm 1,63
11,31	2,20 \pm 0,60	2,70 \pm 2,17	5,59 \pm 3,92	^{+ac} 8,60 \pm 2,28
Subgrupos patológicos RP y control C_{1A} (contraste 100%) n=8				
	RP₁	RP₂	RP₃	C_{1A}
FED	monocular der.	monocular der.	monocular der.	monocular der.
0,71	2,54 \pm 0,84	^f 4,35 \pm 1,40	^{ac} 10,64 \pm 4,87	^{ac} 9,05 \pm 2,29
1,41	² 1,80 \pm 0,93	^e 4,29 \pm 0,94	^{ac} 11,24 \pm 6,16	^{ac} 9,70 \pm 2,69
2,83	1,46 \pm 0,59	^f 3,83 \pm 1,42	^{ac} 11,65 \pm 6,86	^{ac} 11,09 \pm 2,23
5,66	-- \pm --	1,93 \pm 0,96	^c 5,95 \pm 3,08	^c 6,69 \pm 2,51
11,31	-- \pm --	1,32 \pm 0,79	1,92 \pm 1,52	^d 2,63 \pm 1,35
(c/g)	binocular	binocular	binocular	binocular
0,71	2,94 \pm 1,15	^e 6,15 \pm 1,73	^{ac} 13,22 \pm 7,17	^{ac} 12,44 \pm 4,15
1,41	² 2,61 \pm 1,13	^e 5,50 \pm 1,35	^{ac} 14,13 \pm 8,58	^{ac} 12,73 \pm 4,39
2,83	¹ 2,33 \pm 0,54	^e 5,13 \pm 1,57	^{ac} 16,23 \pm 10,13	^{#ac} 16,42 \pm 4,83
5,66	1,75 \pm 0,42	² 2,06 \pm 1,34	^{ac} 10,43 \pm 5,78	^{#ac} 12,58 \pm 4,97
11,31	-- \pm --	1,33 \pm 0,86	^d 3,92 \pm 2,69	^{#c} 6,24 \pm 3,57
atenuación	grave	moderada	leve	normal

Diferencias significativas entre grados de atenuación de amplitud de la P100: leve y normal vs. grave (^a $p < 0.01$, ^b $p < 0.05$); leve y normal vs. moderada (^c $p < 0.01$, ^d $p < 0.05$); moderada vs. grave (^e $p < 0.01$, ^f $p < 0.05$).

Diferencias significativas entre grupos para cada condición experimental y FED (análisis intergrupos): control C₂ vs. subgrupos patológicos (RP₁, RP₂ y RP₃) y control C_{1A} (¹ $p < 0.01$, ² $p < 0.05$).

Diferencias significativas entre condiciones experimentales: monocular vs. binocular (^{*} $p < 0.01$, [#] $p < 0.05$).

Tabla IV-VIII. Ecuación de la línea de tendencia (y) y coeficiente de determinación (R^2) que muestran la relación entre la amplitud media de la P100 y las diferentes FED, con estímulos al 6, 16 y 78% de contraste en el grupo control C_2 y al 100% en los subgrupos control C_{1A} y patológicos (RP_1 , RP_2 y RP_3), para las condiciones experimentales monocular derecha y binocular.

MONOCULAR DERECHA	
Contraste	Grupo C_2
100%	$y = 0,0425x^3 - 0,7957x^2 + 3,2312x + 7,2905; R^2 = 0,99$
78%	$y = 0,0236x^3 - 0,4924x^2 + 2,1660x + 6,9510; R^2 = 1$
16%	$y = -0,1918x^2 + 1,0201x + 3,0958; R^2 = 0,97$
6%	$y = -0,1312x^2 + 0,5638x + 2,1171; R^2 = 0,95$
Subgrupos	Contraste (100%)
C_{1A}	$y = 0,0533x^3 - 0,9719x^2 + 3,8294x + 6,5525; R^2 = 0,99$
RP_3	$y = 0,0595x^3 - 1,0345x^2 + 3,5058x + 8,4913; R^2 = 1$
RP_2	$y = 0,0295x^2 - 0,6705x + 5,0768; R^2 = 0,96$
RP_1	$y = -0,776\ln(x) + 2,2022; R^2 = 0,95$
BINOCULAR	
Contraste	Grupo C_2
100%	$y = 0,0313x^3 - 0,7337x^2 + 4,3206x + 8,3003; R^2 = 0,94$
78%	$y = 0,0036x^3 - 0,2394x^2 + 1,9083x + 9,4749; R^2 = 1$
16%	$y = 0,0041x^3 - 0,1525x^2 + 1,0401x + 4,5505; R^2 = 0,96$
6%	$y = 0,0244x^3 - 0,4323x^2 + 1,6964x + 3,02; R^2 = 1$
Subgrupos	Contraste (100%)
C_{1A}	$y = 0,0545x^3 - 1,0898x^2 + 5,1352x + 8,6897; R^2 = 0,96$
RP_3	$y = 0,0708x^3 - 1,3164x^2 + 5,3251x + 9,7118; R^2 = 0,99$
RP_2	$y = 0,0532x^2 - 1,1197x + 7,1267; R^2 = 0,96$
RP_1	$y = 0,0185x^2 - 0,3495x + 3,136; R^2 = 0,99$

3.2.1 Monocular

Los registros con estimulación monocular derecha realizados en el grupo control C₂, mediante dameros con diferentes niveles de contraste de luminancia, muestran diferentes grados de atenuación de la amplitud de la P100. Con estímulos al 78% de contraste se generan PEV levemente atenuados y la línea de amplitudes medias forma una curva en forma de U invertida. No se encontraron diferencias significativas con los obtenidos al 100% de contraste, pero se observa mayor atenuación de la amplitud con dameros de 2.83 c/g (figura 4.3.7 y tabla IV-VII).

Los registros con estimulación monocular y bajo nivel de contraste (16 y 6%) generan PEV con atenuaciones moderadas y graves de la amplitud de la P100, respectivamente, sin respuesta con dameros de 11.31 c/g. La línea de amplitudes medias se muestra relativamente plana para estos valores de contraste y con estimulación al 6% el punto de inflexión de la curva se retrasa a la FED 1.41 c/g.

El análisis estadístico muestra diferencias significativas ($p < 0.001$) entre los registros obtenidos al 6% de contraste y los generados al 78% y 100%, en todas las FED donde se obtuvo respuesta. Esto mismo se observa entre las amplitudes obtenidas con dameros al 16% y las obtenidas al 78% y 100%. Cuando se comparan entre si las amplitudes generadas por estímulos de bajo contraste (6% vs. 16%) también se obtienen diferencias significativas ($p < 0.001$), pero no en todas las FED: entre las amplitudes generadas con 0.71 y 2.83 c/g ($p < 0.01$), con 5.66 c/g ($p < 0.05$) y no hay diferencias significativas con 1.41 c/g. Esto es debido al retraso que se produce en los valores máximos de amplitud (inflexión de la línea de las amplitudes medias) con estímulos al 6% de contraste, que se sitúa en esta FED.

En pacientes RP con estímulos al 100% de contraste, los PEV monoculares registrados en el subgrupo RP₃ muestran amplitudes de la P100 próximas a la normalidad y la línea de amplitudes medias muestra la típica curva en forma de U invertida. Se observa, como dato a destacar, que con FED medias (0.71, 1.41 y 2.83 c/g) las amplitudes registradas por pacientes RP₃ superan los valores de normalidad del grupo control C_{1A}, pero con FED altas (5.66 y 11.31 c/g) se sitúan por debajo (figura 4.3.7 y tabla IV-VII).

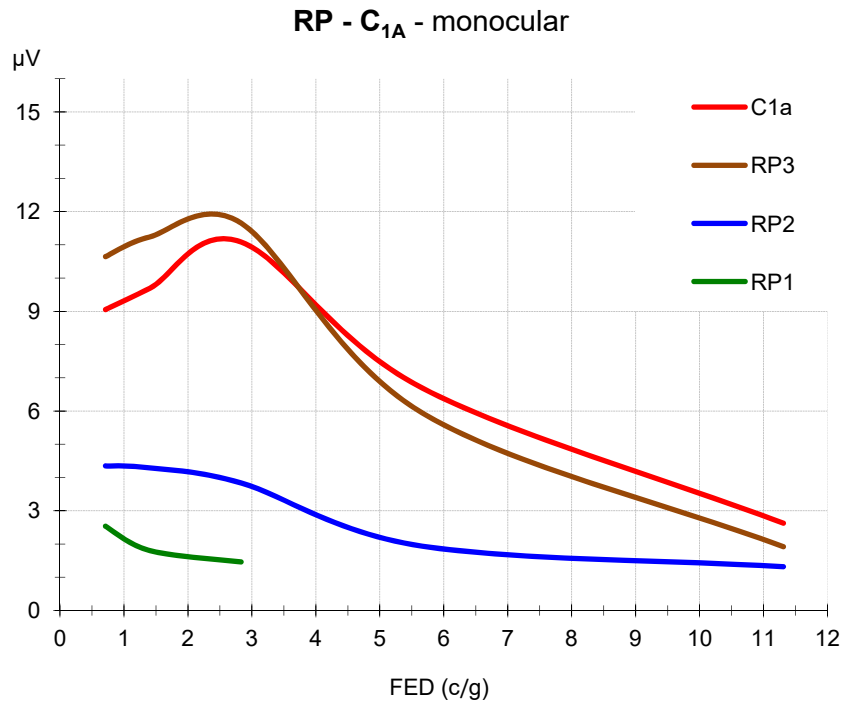
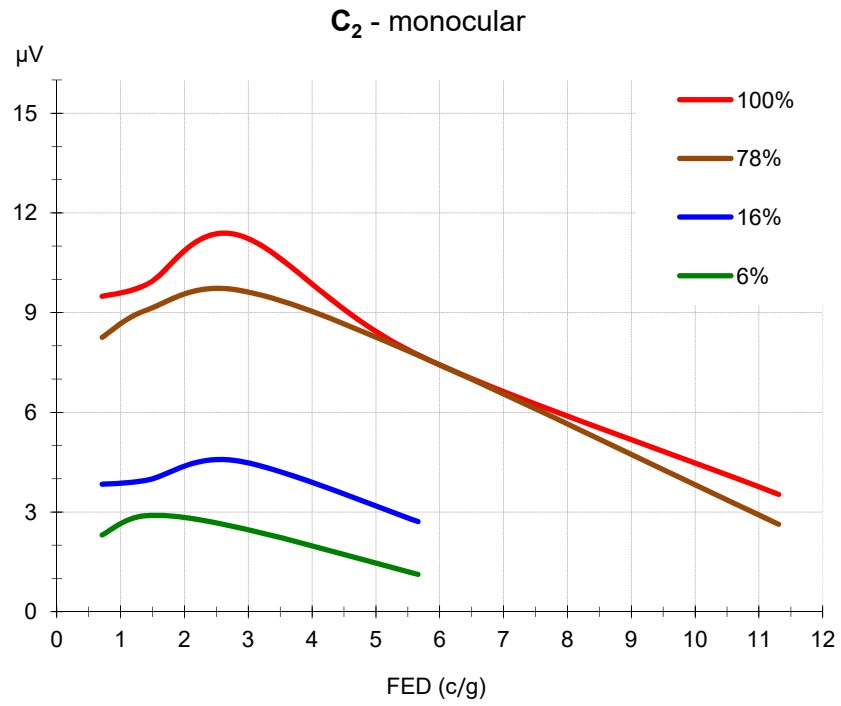


Figura 4.3.7. Amplitud media de la P100 (monocular derecha) para cada uno de los grupos estudiados (n=8): grupo control C₂ con estímulos al 6, 16, 78 y 100% de contraste de luminancia y subgrupos patológicos (RP₁, RP₂ y RP₃) y control C_{1A} con estímulos al 100% de contraste.

Los PEV monoculares generados por pacientes RP_1 y RP_2 reflejan amplitudes con un grado considerable de atenuación y una línea de amplitudes medias casi plana. El subgrupo RP_2 presenta una atenuación moderada de la amplitud de la P100 y el punto de inflexión de la curva está retrasado, situándose en la FED 0.71 c/g. El subgrupo RP_1 presenta una atenuación grave de la amplitud y el punto de inflexión de la curva también se retrasa a 0.71 c/g. Además, los pacientes de este subgrupo no generan respuesta en los registros realizados con FED altas (5.66 y 11.31 c/g).

El análisis estadístico, tanto por grupos como por FED, no detecta diferencias significativas entre el subgrupo patológico RP_3 y el control C_{1A} . Sin embargo, entre el subgrupo RP_1 y los subgrupos RP_3 y C_{1A} , existen diferencias significativas ($p < 0.001$), y además en todas las FED analizadas ($p < 0.01$). También entre los subgrupos RP_2 y RP_3 existen diferencias significativas ($p < 0.001$) y con todas las FED ($p < 0.01$), menos en 11.31c/g donde las diferencias no son significativas. Entre el subgrupo RP_2 y control C_{1A} existen diferencias significativas ($p < 0.001$), que analizadas por FED lo son con 0.71, 1.41, 2.83 y 5.66 c/g ($p < 0.01$) y con 11.31c/g ($p < 0.05$). Entre los subgrupos RP_1 y RP_2 también hay diferencias significativas ($p < 0.001$), que analizadas por FED lo son con 0.71 y 2.83 c/g ($p < 0.05$) y ($p < 0.01$) con 1.41c/g (figura 4.3.7 y tabla IV-VII).

Comparaciones intergrupos

Los valores de amplitud obtenidos en los grupos control C_2 (jóvenes) y C_{1A} (adultos) con estímulos al 100% de contraste representan la normalidad y muestran resultados muy parecidos entre ellos en la mayoría de FED analizadas, solamente en las FED altas (5.66 y 11.31 c/g) los jóvenes obtienen mayores amplitudes de la P100 que los adultos. Los PEV obtenidos en los grupos control C_2 (con estímulos al 78% de contraste) y patológico RP_3 (con estímulos al 100%) muestran valores de amplitud casi normales con diferente respuesta en las distintas FED analizadas. En las FED medias (0.71, 1.41 y 2.83 c/g) el subgrupo RP_3 genera amplitudes superiores a los valores de normalidad y el grupo control C_2 reproduce amplitudes atenuadas. En las FED altas (5.66 y 11.31 c/g) la relación se invierte y RP_3 genera amplitudes atenuadas y C_2 amplitudes dentro del rango de normalidad (figuras 4.3.8 y tabla IV-VII).

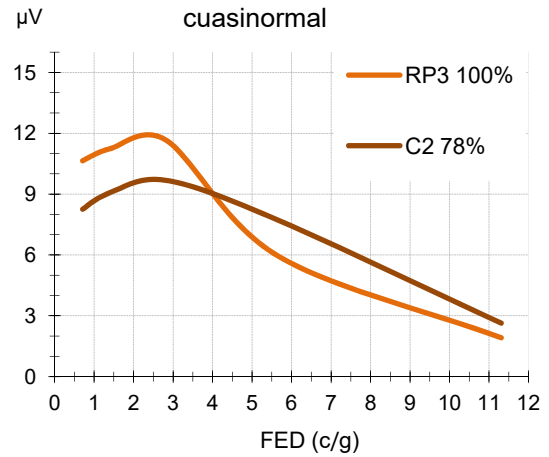
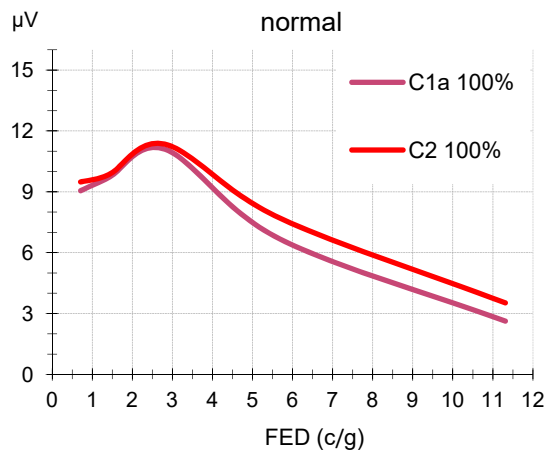
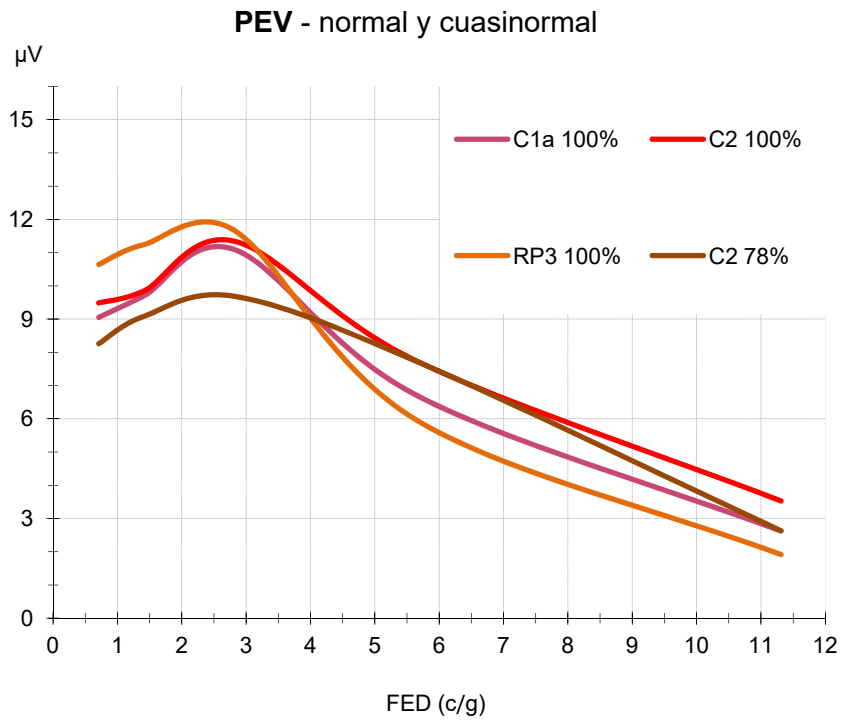


Figura 4.3.8. Amplitud monocular derecha. Comparaciones entre grupos: control C_2 con estímulos al 78 y 100% de contraste de luminancia y subgrupos patológico RP_3 y control C_{1A} con estímulos al 100% de contraste.

Sin embargo, el análisis estadístico no detecta diferencias significativas en ninguna de las comparaciones posibles entre los registros obtenidos en el grupo control C_2 (al 78y 100% de contraste), el subgrupo control C_{1A} y el subgrupo patológico RP_3 (al 100% de contraste), en ninguna de las FED analizadas.

Los PEV registrados en pacientes RP_2 y los obtenidos en el grupo control C_2 con estímulos al 16% de contraste muestran atenuaciones moderadas en los valores de amplitud de la P100, con diferente respuesta en las distintas FED analizadas. En las FED medias (0.71, y 1.41 c/g) los pacientes RP_2 generan amplitudes mayores que el grupo control C_2 , pero a partir de la FED 2.83 c/g la relación se invierte y el grupo RP_2 reproduce menores amplitudes que el grupo control C_2 con estímulos al 16% de contraste, aproximándose a los valores de amplitud generados por este grupo con estímulos al 6% de contraste de luminancia (figura 4.3.9 y tabla IV-VII). El análisis estadístico, por grupos y por FED, muestra que no hay diferencias significativas entre los registros del grupo control C_2 con estímulos al 16% de contraste y pacientes RP_2 con estímulos al 100% de contraste.

Los PEV registrados en pacientes RP_1 y los obtenidos en el grupo control C_2 con estímulos al 6% de contraste muestran atenuaciones graves en los valores de amplitud de la P100 y respuestas diferentes en las distintas FED analizadas. En la FED 0.71c/g ambos grupos generan valores de amplitud similares. Sin embargo, en las demás FED donde se registra respuesta, los pacientes RP_1 genera amplitudes menores que el grupo control C_2 con estímulos al 6% de contraste (figura 4.3.9 y tabla IV-VII). El análisis estadístico muestra que no hay diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos control C_2 con estímulos al 6% y patológico RP_1 con estímulos al 100% de contraste. Solamente con la FED 1.41c/g las diferencias entre estos grupos son significativas ($p < 0.05$). Esto se debe al retraso del punto de amplitudes máximas que se sitúa en 0.71 c/g para el grupo RP_1 y en 1.41 c/g para el grupo C_2 al 6% de contraste.

Al comparar RP_2 con C_2 al 6% se obtienen diferencias significativas ($p < 0.001$), que analizadas por FED muestran significación en 0.71 y 1.41 c/g ($p < 0.01$) y en 2.83 c/g ($p < 0.05$). Al comparar RP_1 con C_2 al 16% se observan diferencias significativas tanto por grupos ($p < 0.001$), como en todas las FED analizadas ($p < 0.01$).

PEV - atenuado

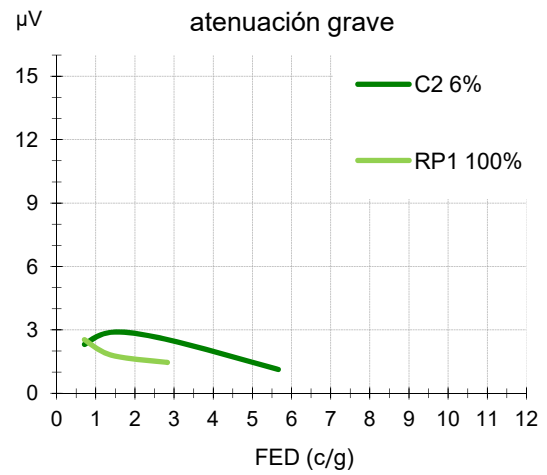
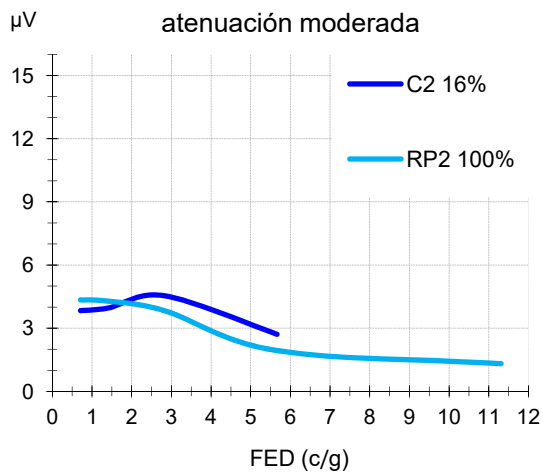
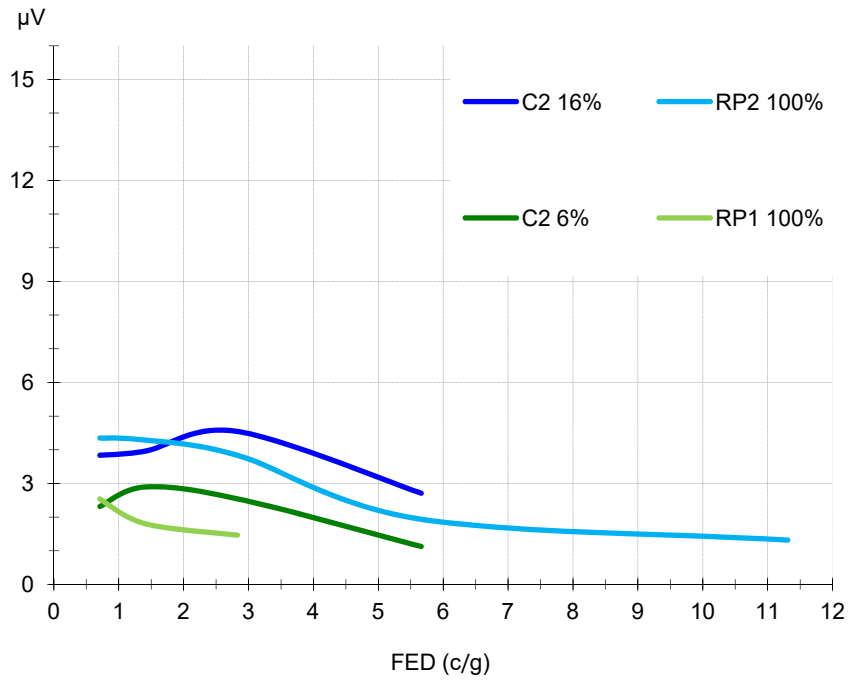


Figura 4.3.9. Amplitud monocular derecha. Comparaciones entre grupos: control C₂ con estímulos al 6 y 16% de contraste de luminancia y subgrupos patológicos RP₁ y RP₂ con estímulos al 100% de contraste.

3.2.2 Binocular

Al igual que los PEV monoculares, la amplitud de la P100 obtenida con registros binoculares disminuye conforme lo hace el contraste. El grupo C₂ (jóvenes) con daderos al 78% de contraste genera PEV con atenuaciones leves y una línea de amplitudes medias en forma de U invertida con valores máximos en la FED 5.66 c/g. El análisis estadístico no detectó diferencias significativas entre los registros binoculares obtenidos con estímulos al 78 y 100% de contraste, en ninguna de las FED analizadas. Sin embargo, se apreciaron diferencias sin valor estadístico entre estos registros con daderos de 2.83 y 11.31 c/g, donde se observó la mayor atenuación de amplitud con estímulos al 78% de contraste (figura 4.3.10 y tabla IV-VII).

Los PEV con estimulación binocular y bajos niveles de contraste de luminancia (16 y 6%) reproducen atenuaciones moderadas y graves de la amplitud de la P100 en todas las FED analizadas y la línea de amplitudes medias se muestra relativamente plana. El análisis estadístico, tanto por grupos como por FED, muestra diferencias significativas ($p < 0.001$) entre los registros obtenidos al 6 y 100% de contraste. Entre los registros al 6 y 78% también se observan diferencias significativas ($p < 0.001$). Estas diferencias son significativas con todas las FED analizadas, menos con 11.3 c/g.

Esto mismo se observa entre las amplitudes obtenidas al 16% y las obtenidas al 78 y 100% de contraste. Cuando se comparan entre sí los valores de amplitud generados por estímulos de bajo contraste (6% vs. 16%) también se obtienen diferencias significativas ($p < 0.005$). Estas diferencias son significativas ($p < 0.05$) solamente con 0.71 y 5.66 c/g (figura 4.3.10 y tabla IV-VII).

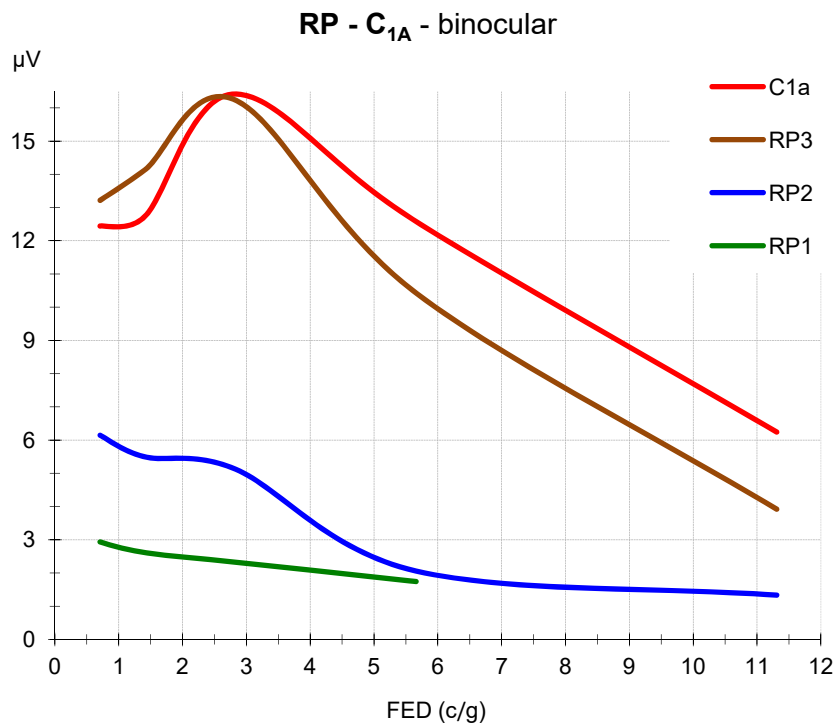
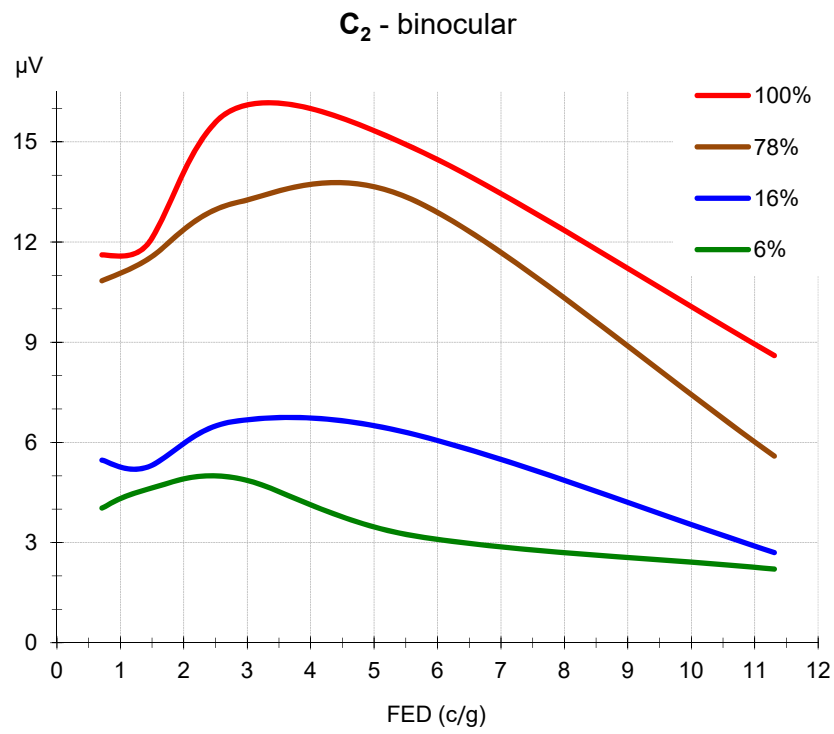


Figura 4.3.10. Amplitud media de la P100 (binocular) para cada uno de los grupos estudiados (n=8): grupo control C₂ con estímulos al 6, 16, 78 y 100% de contraste de luminancia y subgrupos patológicos (RP₁, RP₂ y RP₃) y control C_{1A} con estímulos al 100% de contraste.

Los PEV binoculares registrados en los subgrupos RP y control C_{1A} (adultos) con estímulos al 100% de contraste, muestran valores diferentes para cada grupo y la línea de amplitudes medias describe una curva diferente para cada uno de ellos. Los pacientes RP_3 registran valores próximos a la normalidad y la línea de amplitudes medias muestra la típica curva en forma de U invertida (figura 4.3.10 y tabla IV-VII). Se observa que con FED medias (0.71, 1.41 y 2.83 c/g) las amplitudes superan los valores del grupo control C_{1A} , pero con altas (5.66 y 11.31 c/g) se sitúan por debajo.

Los PEV binoculares de pacientes RP_1 y RP_2 generan amplitudes con un grado considerable de atenuación (figura 4.3.10 y tabla IV-VII). El subgrupo RP_1 muestra una atenuación grave y una línea de amplitudes medias casi plana, sin respuesta en los registros con la mayor FED analizada (11.31 c/g). El subgrupo RP_2 presenta una atenuación moderada y una línea de amplitudes medias con pendiente en desaceleración. Estos grupos tienen retrasado el punto de inflexión de la curva de valores máximos de amplitud, que se sitúa sobre la FED 0.71 c/g en ambos grupos.

El análisis estadístico no detecta diferencias significativas entre pacientes RP_3 y controles C_{1A} . Sin embargo, entre el subgrupo RP_1 y los subgrupos RP_3 y C_{1A} , y entre el subgrupo RP_2 y el subgrupo C_{1A} las diferencias por grupo son significativas ($p < 0.001$), así como en todas las FED ($p < 0.01$). Entre los subgrupos RP_2 y RP_3 las diferencias también son significativas ($p < 0.001$), pero analizado por FED son significativas con 11.31c/g ($p < 0.05$) y con mayor valor en el resto ($p < 0.01$). Entre los subgrupos RP_1 y RP_2 también existen diferencias significativas ($p < 0.005$), y por FED ($p < 0.01$) con 0.71, 1.41 y 2.83 c/g (figura 4.3.10 y tabla IV-VII).

Comparaciones intergrupos

Al comparar entre sí los registros obtenidos en los diferentes grupos (figuras 4.3.11 y tabla IV-VII), se observa que los valores de amplitud binocular obtenidos en los grupos control C_2 (jóvenes) y C_{1A} (adultos) con estímulos al 100% de contraste muestran resultados muy parecidos entre ellos y solamente con FED altas (5.66 y 11.31 c/g) los jóvenes obtienen mayores amplitudes que los adultos.

Los PEV registrados en los grupos control C_2 (con estímulos al 78% de contraste) y patológico RP_3 (con estímulos al 100%) muestran valores de amplitud casi normales con diferente respuesta en las distintas FED analizadas. Con FED medias (0.71, 1.41 y 2.83 c/g) los pacientes RP_3 generan amplitudes superiores a los valores de los grupos control. En estas frecuencias, el grupo C_2 al 78% muestra las amplitudes más bajas. Con FED altas (5.66 y 11.31 c/g) la relación se invierte, RP_3 genera las amplitudes menores de los grupos comparados y C_2 (con estímulos al 78 % de contraste) reproduce amplitudes similares al grupo de adultos.

El análisis estadístico no muestra diferencias significativas en ninguna de las comparaciones posibles entre los registros binoculares obtenidos en estos cuatro grupos, a excepción de la FED 11.31 c/g donde hay diferencias significativas ($p < 0.01$) entre pacientes RP_3 y controles C_2 con estímulos al 100% de contraste.

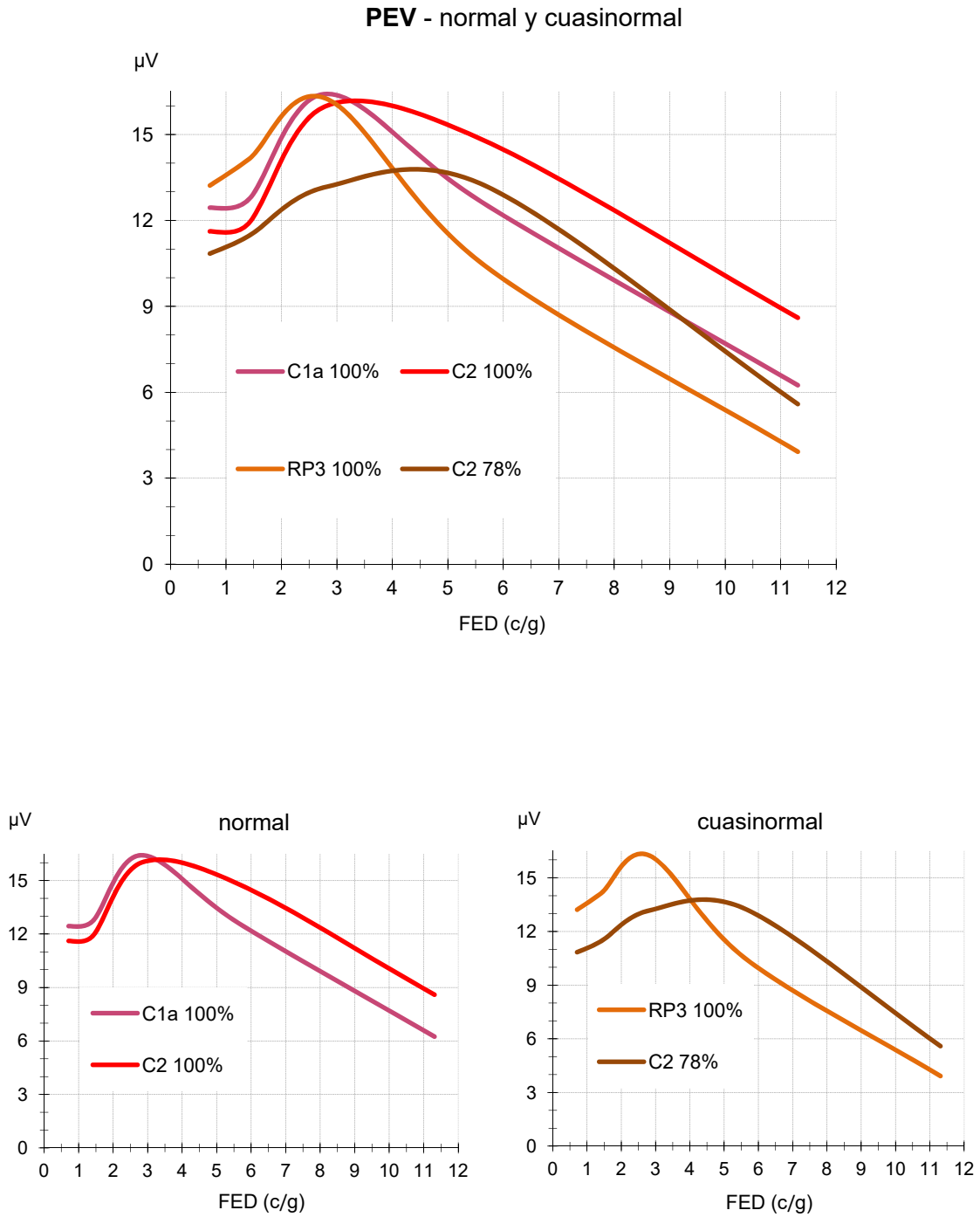


Figura 4.3.11. Amplitud binocular. Comparaciones entre grupos: control C_2 con estímulos al 78 y 100% de contraste de luminancia y subgrupos patológico RP_3 y control C_{1A} con estímulos al 100% de contraste.

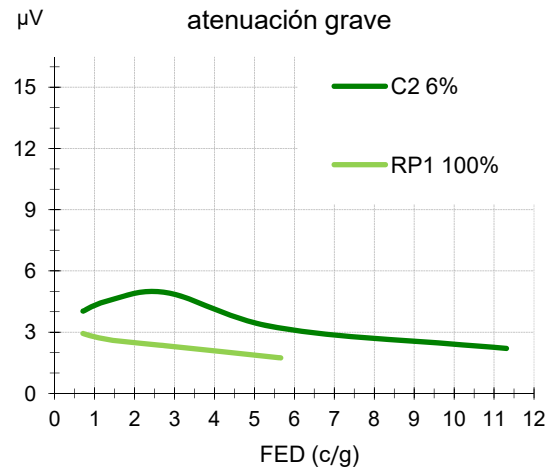
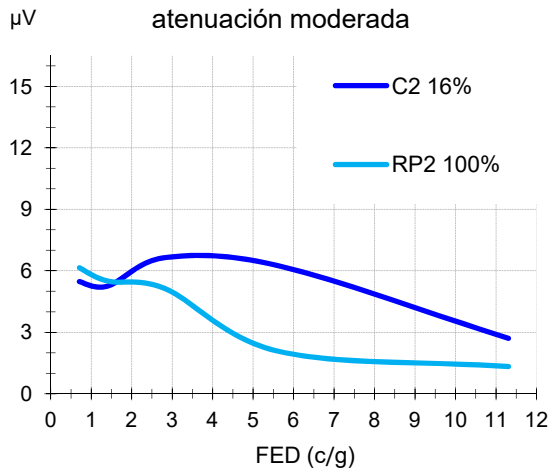
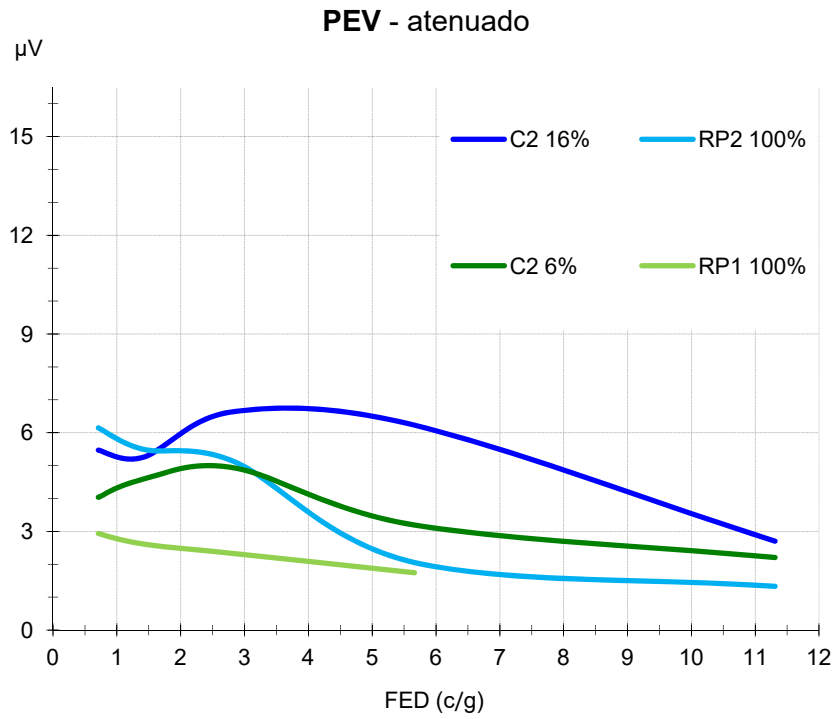


Figura 4.3.12. Amplitud binocular. Comparaciones entre grupos: control **C₂** con estímulos al 6 y 16% de contraste de luminancia y subgrupos patológicos **RP₁** y **RP₂** con estímulos al 100% de contraste.

Los PEV registrados en el grupo C₂ con estímulos al 16% de contraste y los obtenidos en pacientes RP₂ muestran diferente respuesta en las distintas FED analizadas. En la FED 0.71 c/g el subgrupo RP₂ genera amplitudes mayores que el grupo control C₂ con estímulos al 16%, pero en la FED 1.41 c/g los valores de amplitud se invierten y los pacientes RP₂ reproducen PEV con amplitudes inferiores (figuras 4.3.12 y tabla IV-VII). El análisis estadístico muestra que hay diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos control C₂ con estímulos al 16% de contraste y patológico RP₂ con estímulos al 100% de contraste, y por FED solamente en 5.66 c/g.

Los PEV binoculares obtenidos en el grupo control C₂ con estímulos al 6% de contraste y los registrados en pacientes RP₁ al 100% de contraste, muestran respuestas diferentes en las distintas FED analizadas (figuras 4.3.12 y tabla IV-VII). Con daderos de 0.71 c/g los valores de amplitud de ambos grupos se aproximan. Sin embargo, a partir de la FED 1.41 c/g las amplitudes generadas por pacientes RP₁ muestran una línea recta con pendiente negativa. El análisis estadístico detecta diferencias significativas ($p < 0.005$) entre los registros de C₂ al 6% de contraste y RP₁ al 100%, que analizadas por FED son significativas con 1.41 c/g ($p < 0.05$) y con 2.83/g ($p < 0.01$).

Al comparar los registros del subgrupo RP₁ con los obtenidos en el grupo control C₂ con estímulos al 16% de contraste se observan diferencias significativas ($p < 0.001$), así como en todas las FED analizadas ($p < 0.01$). Sin embargo, al comparar RP₂ con C₂ al 6% de contraste no se observaron diferencias significativas, a excepción de 0.71 c/g ($p < 0.05$).

3.2.3 Integración binocular

Los registros con estimulación binocular muestran un incremento de la amplitud de la P100 sobre los valores obtenidos con estimulación monocular. El cociente de proporcionalidad (k) muestra como la respuesta binocular difiere para cada uno de los grupos y FED analizadas (figura 4.3.13).

En el grupo control C_2 (jóvenes) se observa una ganancia de la amplitud binocular con todos los valores de contraste y en todas las FED analizadas. Este incremento es mayor con FED altas. Con estímulos al 100% la línea que refleja los valores de k muestra una pendiente positiva. Con daderos al 78% la pendiente se ralentiza, pero en ningún momento se vuelve negativa. Con estímulos de menor contraste (6 y 16%) las líneas que representan los valores de k experimentan un incremento sustancial y se desplazan hacia arriba en la gráfica, mostrando diferencias significativas ($p < 0.005$) entre los valores obtenidos al 6% y los obtenidos al 78 y 100%, y en todas las FED donde se registró respuesta ($p < 0.05$).

Los subgrupos control C_{1A} (adultos) y patológico RP_3 muestran una pendiente de ganancia binocular similar al grupo C_2 (jóvenes) con estímulos al 100%. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes RP_2 la pendiente que representa los valores medios de k se invierte a partir de la FED 2.83 c/g y se vuelve negativa, separándose de la línea que representa los valores medios del subgrupo control C_{1A} . Entre el subgrupo RP_2 y los subgrupos RP_3 y C_{1A} se obtienen diferencias significativas ($p < 0.05$) en las FED altas (5.66 y 11.31 c/g). El subgrupo RP_1 muestra una pendiente ascendente superior al resto de subgrupos, con la mayor ganancia binocular en la FED 2.83 c/g, pero sin valor estadístico.

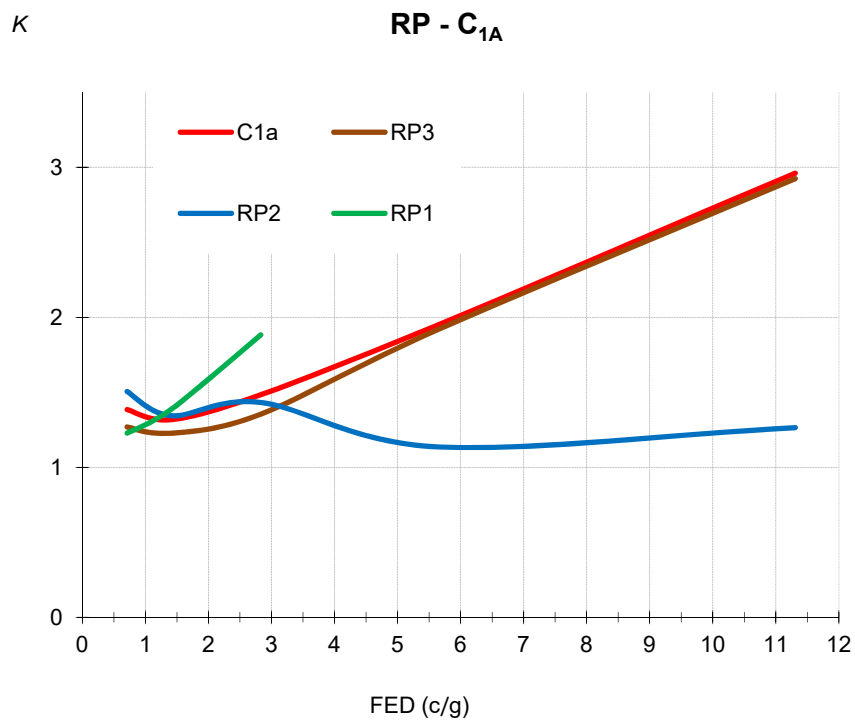
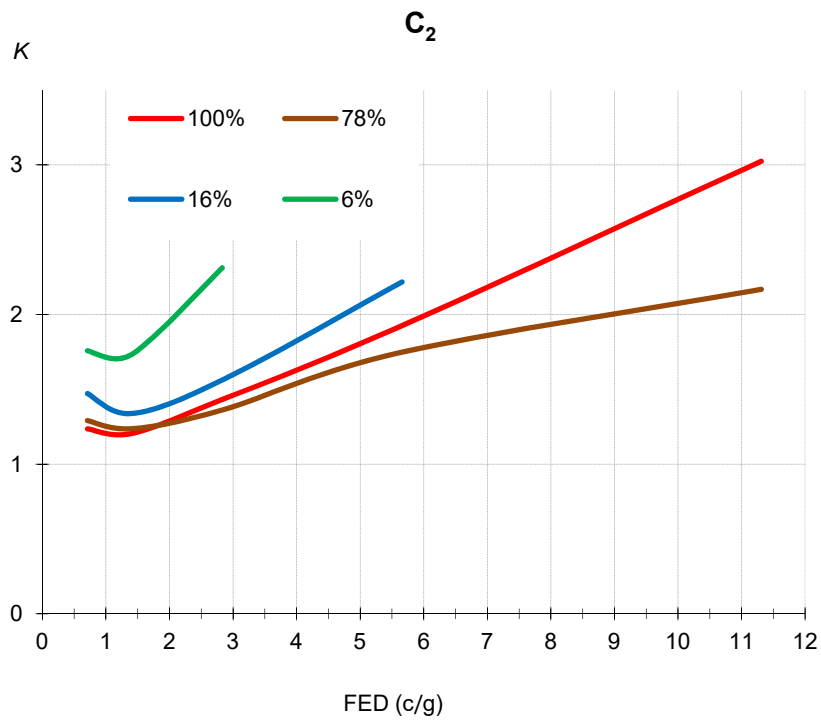


Figura 4.3.13. Valores medios del cociente de proporcionalidad (k) entre la amplitudes de la P100 binocular y monocular derecha.

El análisis estadístico detecta diferencias significativas entre las condiciones experimentales binocular y monocular derecha de los registros obtenidos en el grupo control C_2 con estímulos al 6, 16 y 100% de contraste ($p < 0.001$) y con estímulos al 78% ($p < 0.005$). En el análisis por FED, las diferencias son significativas con estímulos al 100% en las FED 2.83, 5.66 y 11.31 c/g ($p < 0.01$) y en 0.71 c/g ($p < 0.05$). Las comparaciones entre registros al 78% son significativas ($p < 0.05$) con la FED 5.66 c/g. Entre los registros al 16% son significativas ($p < 0.05$) con 0.71, 2.83 y 5.66 c/g y entre registros al 6% ($p < 0.05$) con 0.71, 1.41, 2.83 y 5.66 c/g (tabla IV-VII y figura 4.3.14).

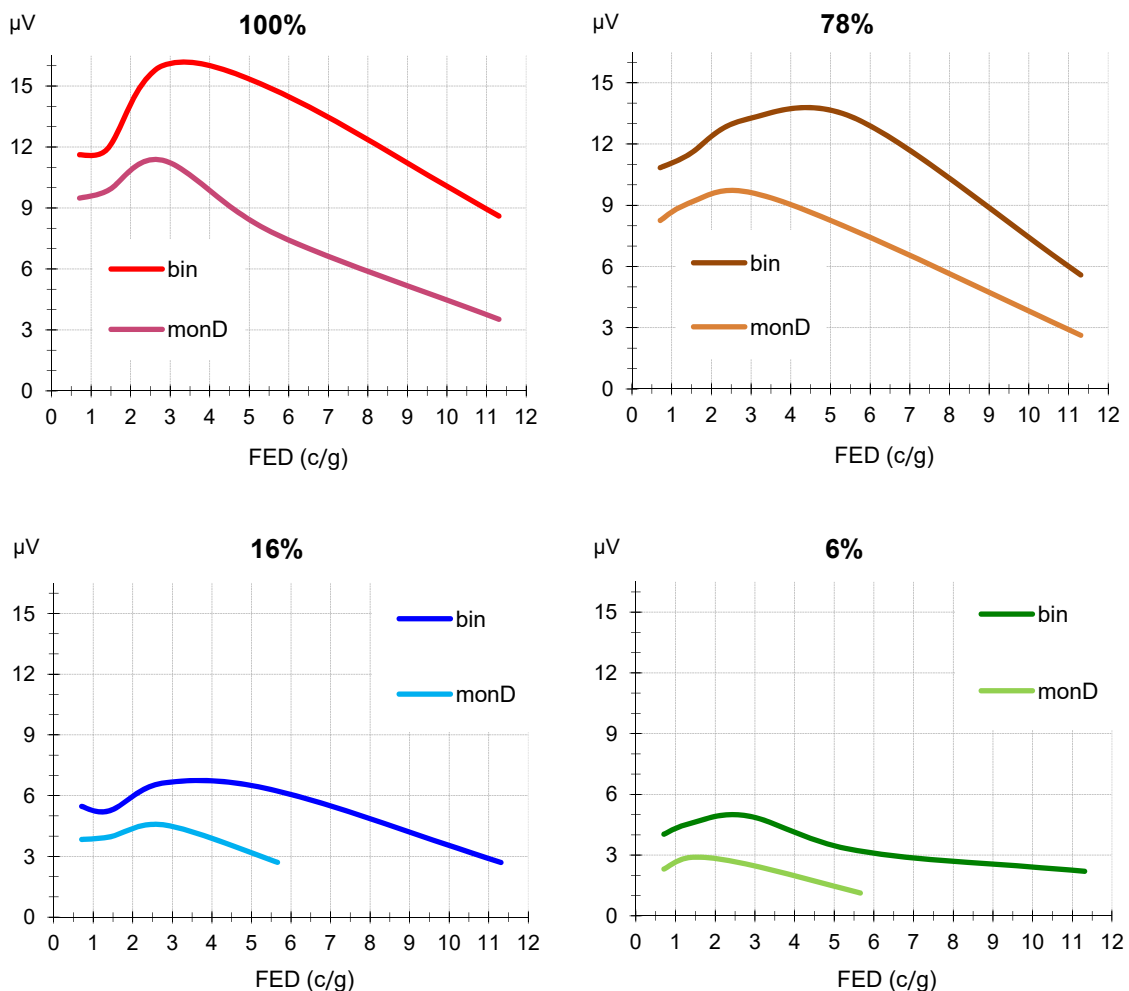


Figura 4.3.14. Comparaciones entre los PEV binocular y monocular derecha, registrados en el grupo control C_2 mediante estímulos con diferentes niveles de contraste (6, 16, 78 y 100%).

Los registros obtenidos en el subgrupo control C_{1A} también muestra diferencias significativas ($p < 0.001$) entre las condiciones experimentales binocular y monocular derecha. El análisis por FED muestra diferencias significativas ($p < 0.05$) con las FED 2.83, 5.66 y 11.31 c/g. Sin embargo, en los subgrupos patológicos las diferencias entre registros monoculares y binoculares sólo son significativas ($p < 0.05$) para RP_3 , pero analizadas por FED en ninguna de ellas se encuentra significación estadística (tabla IV-VII y figura 4.3.15).

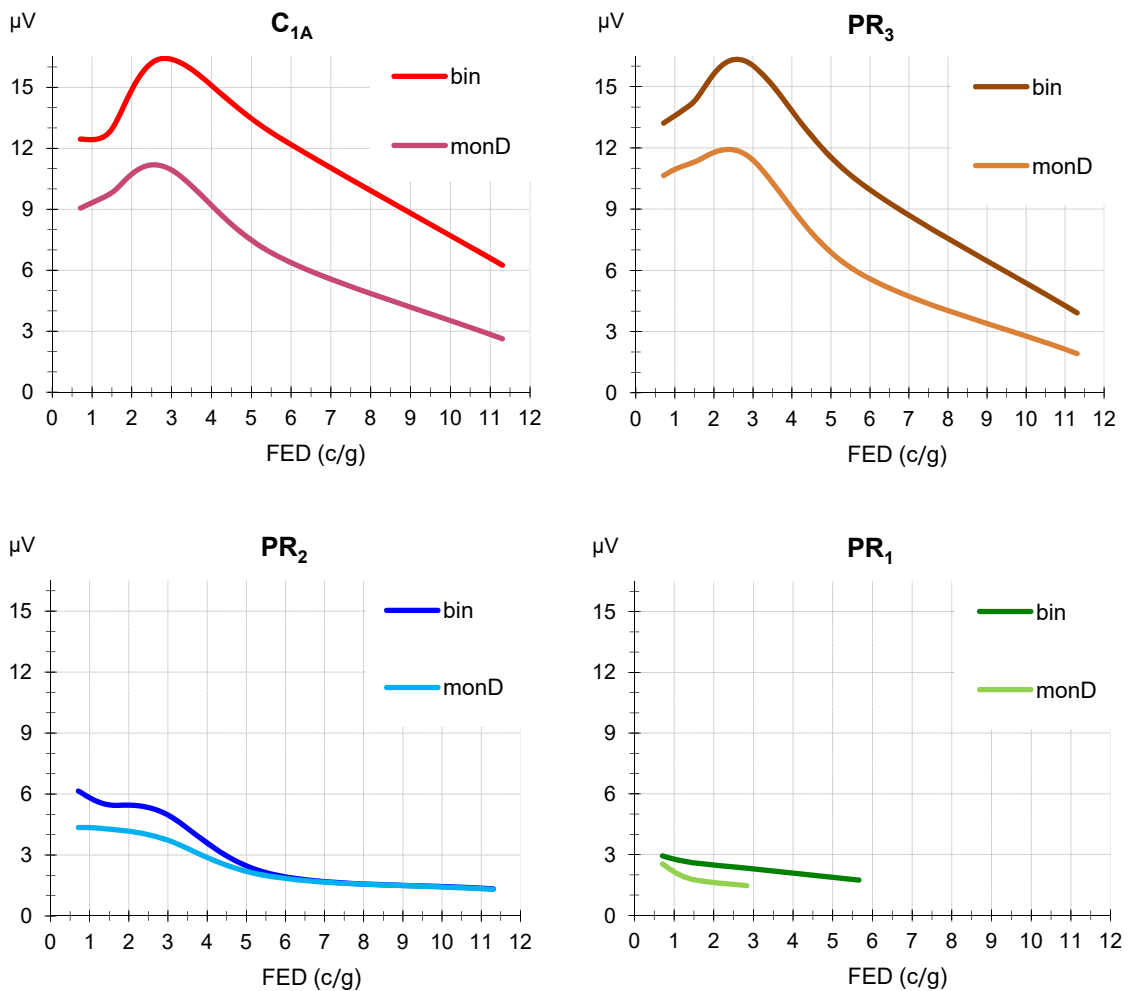


Figura 4.3.15. Comparaciones entre los PEV binocular y monocular derecha, registrados en los subgrupos control C_{1A} y patológicos RP , mediante estímulos al 100% de contraste.

Los datos teóricos obtenidos con la fórmula de Pitágoras reflejan que en sujetos control del grupo C_2 se produce un incremento mayor de la amplitud binocular registrada con FED altas (ganancia mejorada), para todos los valores de contraste utilizados. Si bien con estímulos al 78% el incremento en las FED altas es más débil y casi se ajusta a los valores teóricos (figura 4.3.16).

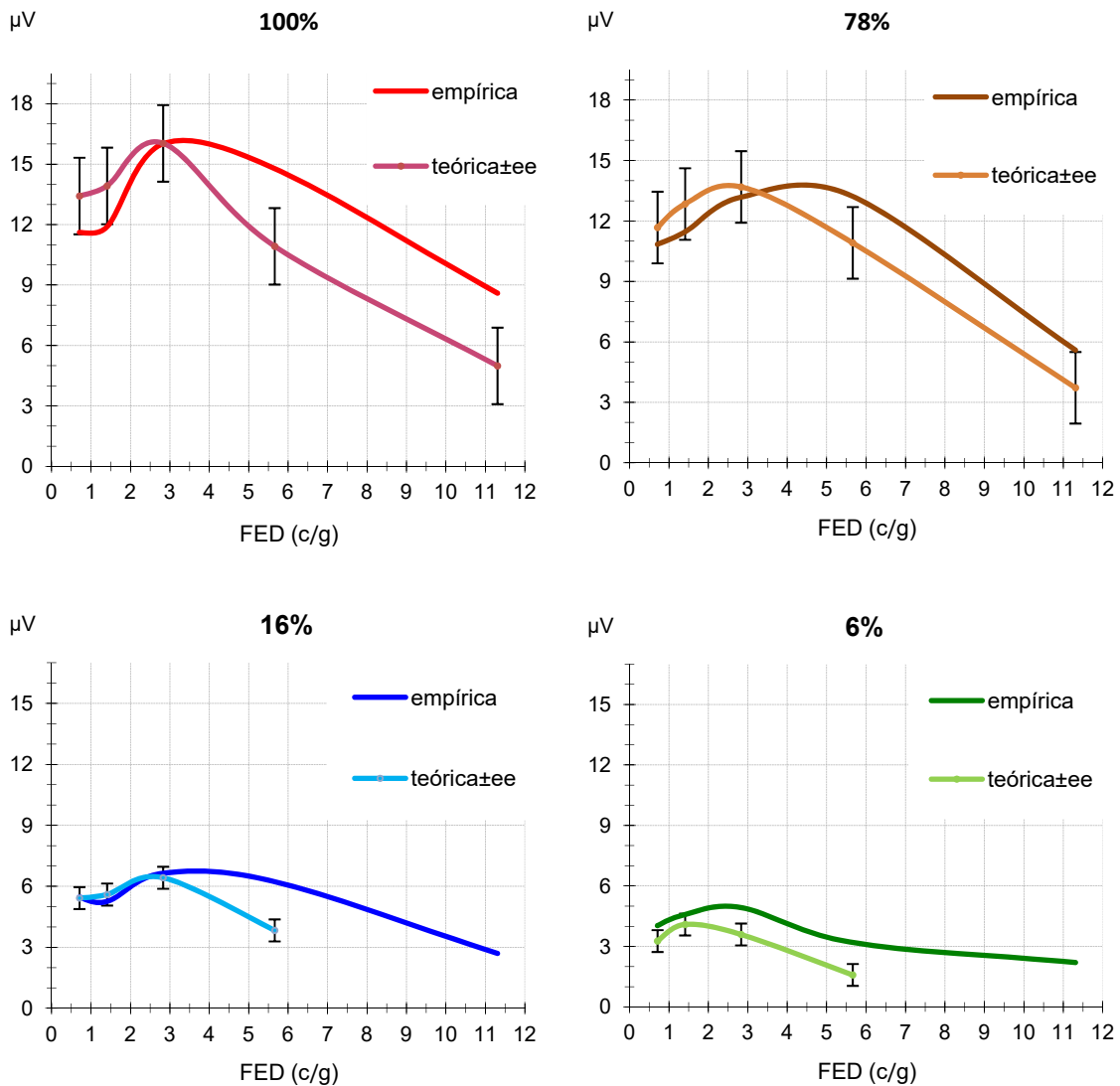


Figura 4.3.16. Amplitud binocular de la P100 registrada en el dipolo O_z-F_z (valores empíricos y teóricos \pm error estándar), obtenida en el grupo control C_2 mediante estímulos con diferentes niveles de contraste de luminancia (6, 16, 78 y 100%). La amplitud binocular teórica se ha calculado a partir de la amplitud monocular derecha.

En el grupo C_{1A} (adultos) también se observa una ganancia mejorada de la amplitud binocular obtenida con FED altas, aunque algo menor que los controles jóvenes. Sin embargo, en pacientes RP no se obtiene esta mejoría en dichas FED, en ninguno de los subgrupos estudiados y además se observa que las amplitudes binoculares registradas en pacientes RP_2 son inferiores a los valores de cálculo (figura 4.3.17).

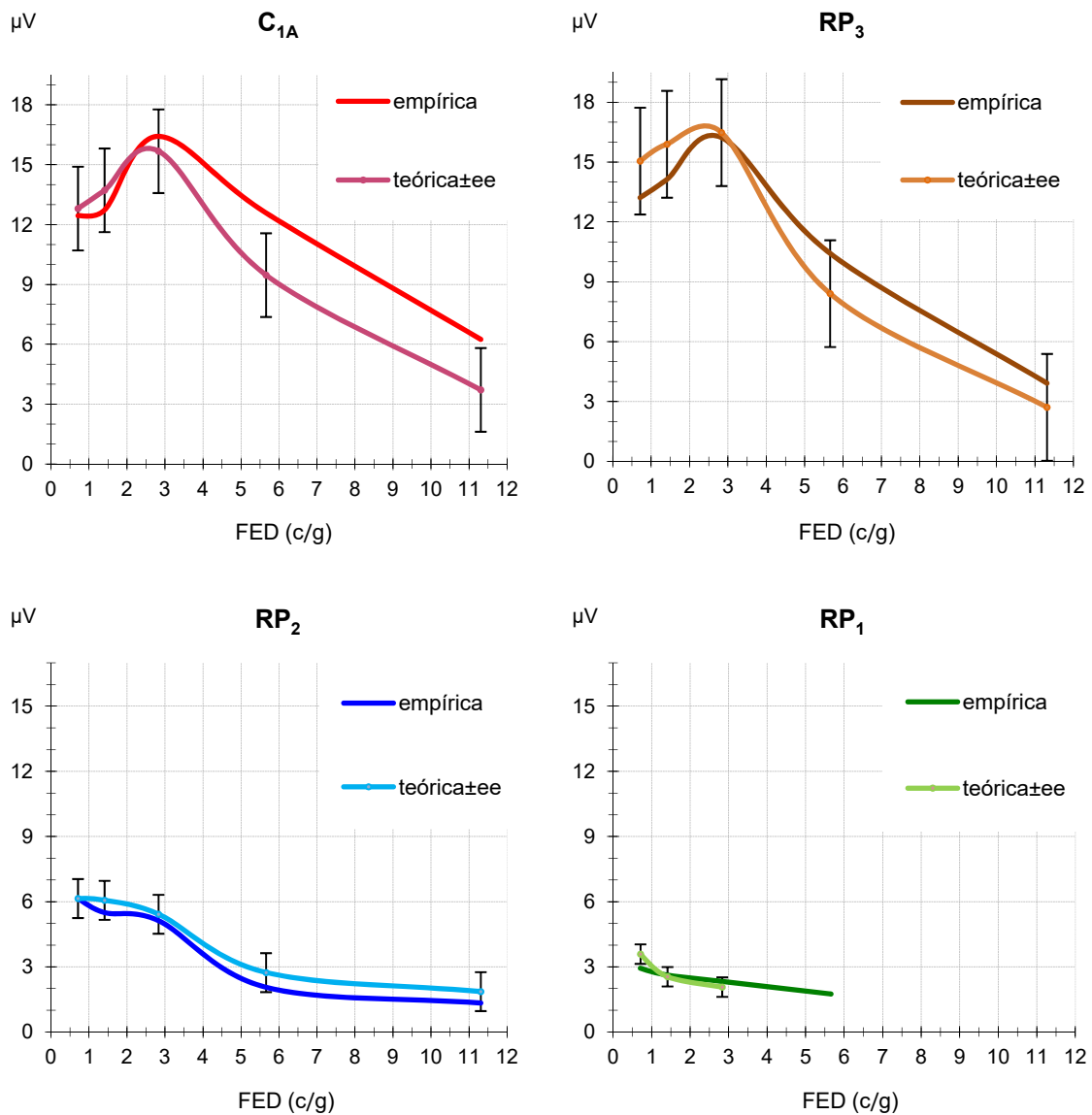


Figura 4.3.17. Amplitud binocular de la P100 registrada en el dipolo O_z-F_z (valores empíricos y teóricos \pm error estándar), obtenida en los subgrupos C_{1A} , RP_1 , RP_2 y RP_3 con estímulos al 100% de contraste de luminancia. La amplitud binocular teórica se ha calculado a partir de la amplitud monocular derecha.

4 Electroencefalograma

Las pruebas de electroencefalografía muestran diferencias cualitativas y cuantitativas entre los registros realizados en 14 pacientes RP y 14 sujetos controles del grupo C₁. En todos los casos donde se detectó actividad alfa (normal o atenuada), ésta se extinguió con la apertura palpebral y se restauró de nuevo cada vez que se privó de luz a la retina. Sin embargo, en los casos donde el ritmo alfa fue indetectable no se observaron diferencias, en los parámetros de onda, entre las condiciones experimentales (ojos abiertos y ojos cerrados) ninguna de las veces que se repitió el experimento.

El análisis de los registros electrofisiológicos muestra diferentes grados de deterioro dentro del continuo de normalidad-anormalidad del EEG α . Para el tratamiento estadístico de los datos, dicho deterioro se clasificó en tres categorías: normal, alterado y abolido (figura 4.4.1).

Los resultados muestran que el número de casos detectados con EEG α normal es significativamente mayor ($p < 0.005$) en sujetos control, mientras que el número de casos sin respuesta alfa es mayor ($p < 0.005$) en pacientes (figura 4.4.2 y tabla IV-IX). En el 57.14% del grupo control (8 sujetos) y el 21.43% del patológico (3 pacientes) los registros fueron normales (morfología bien definida, amplitudes y frecuencias dentro del rango de normalidad). Un tercio de ambos grupos mostró alteraciones del EEG α (amplitudes atenuadas y/o morfología mal definida, si bien el deterioro fue mayor en pacientes) y no se observó actividad alfa en 7 pacientes (50% del grupo) y en 2 controles (14.29%).

La línea de tendencia, que expresa la relación entre el número de casos registrados y el grado de deterioro del EEG α , muestra pendientes con sentido contrario para cada uno de los grupos (tabla IV-IX y figura 4.4.2). Los pacientes RP presentan una pendiente ascendente con relación directa (a mayor deterioro de la actividad alfa mayor número de casos registrado) y la pendiente del grupo control es descendente con relación inversa.

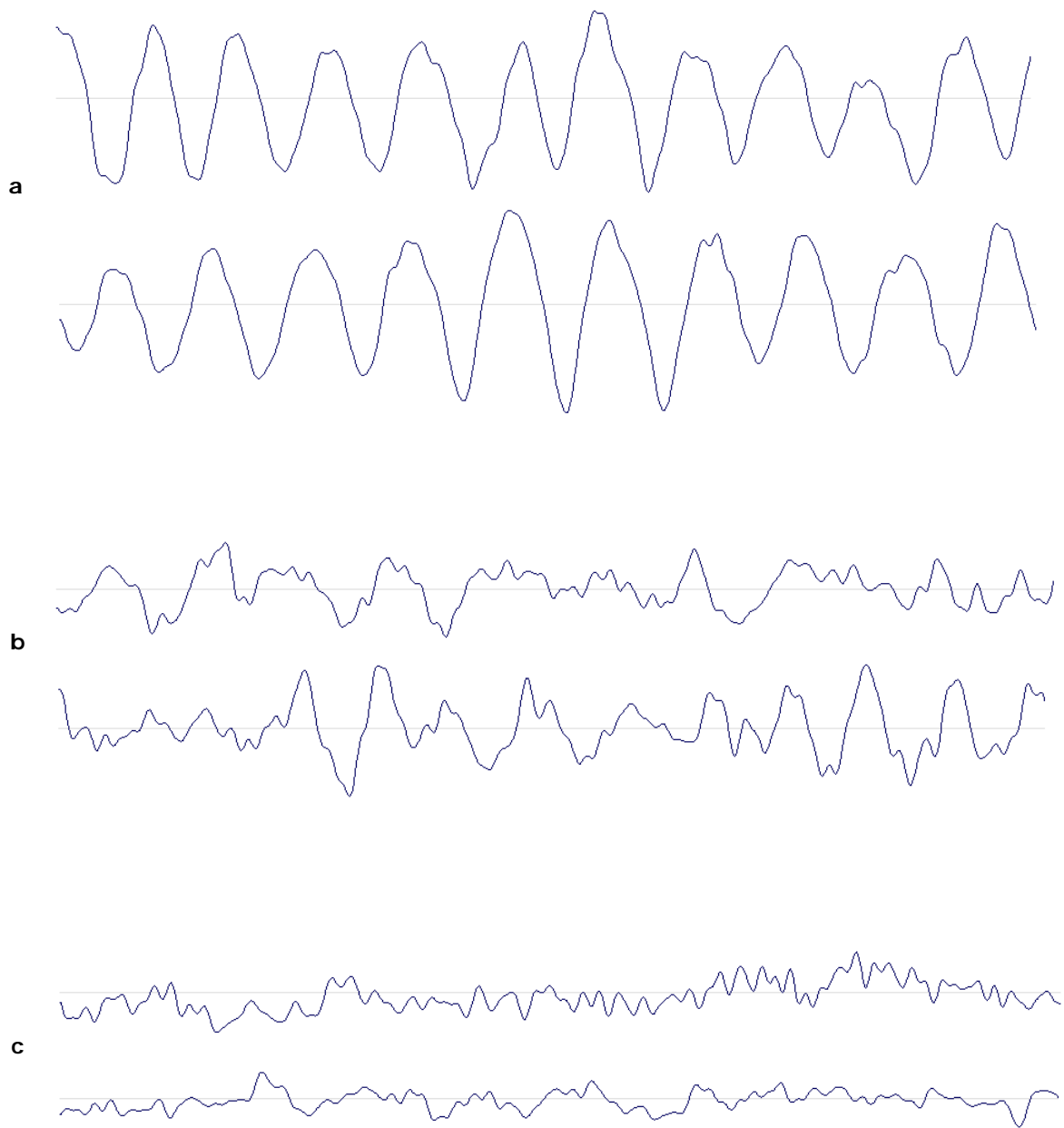


Figura 4.4.1. Registros electroencefalográficos del EEG α (relación trazo/papel 20 μ V/cm, 140 mm/s): **a) Normal.** Se muestran dos casos con diferentes valores de amplitud y frecuencia que están dentro del rango de normalidad. **b) Alterado.** Estos dos casos manifiestan diferente grado de deterioro de la amplitud y morfología de las ondas. **c) Abolido.** En estos casos no se detecta actividad alfa.

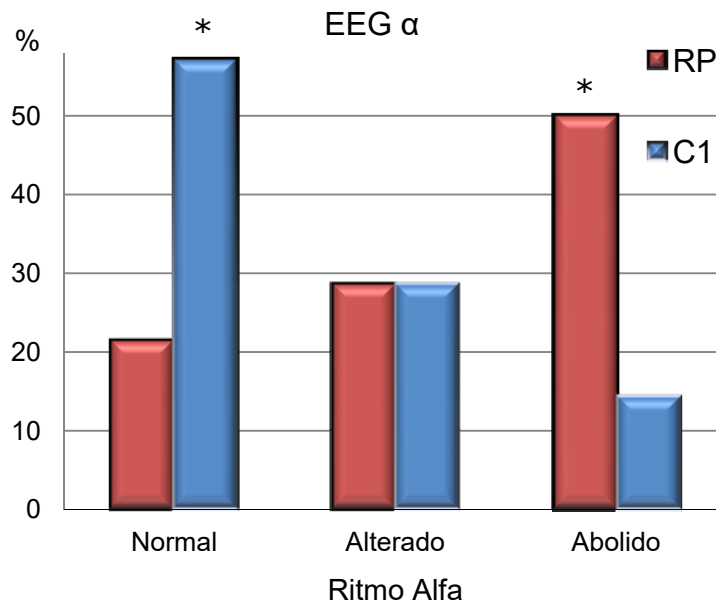


Figura 4.4.2. Porcentaje de sujetos para cada uno de los grupos control y patológico (n=14), clasificados por el grado de alteración del EEG α . Se obtienen diferencias significativas entre estos grupos ($*p < 0.005$) para las categorías normal y abolido. Se observa que la línea de tendencia muestra una pendiente positiva para el grupo RP y negativa para el grupo control.

Tabla IV-IX. Número de casos detectados, expresado en porcentaje (%), para cada uno de los grupos (control y patológico) en cada valor del rango normalidad-anormalidad del EEG α (normal, alterado, abolido). Se muestra la relación entre el número de casos y el deterioro en la actividad alfa (ecuación lineal y coeficiente de determinación).

Ritmo alfa	Grupo patológico (RP)	Grupo control (C ₁)
Normal	21,43	* 57,14
Alterado	28,57	28,57
Abolido	* 50,00	14,29
Ecuación lineal	$y = 14,286x + 4,7619$	$y = -21,429x + 76,19$
Coeficiente de determinación	$R^2 = 0,92$	$R^2 = 0,96$

Comparaciones significativas entre grupo control y patológico ($*p < 0.005$).

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

1 Electroencefalograma

En la actualidad se sabe que la actividad eléctrica de la retina juegan un papel crucial en el desarrollo de las interconexiones (conectoma estructural y funcional) entre las diferentes partes del sistema visual (Ackman, Crair, 2014). Durante el desarrollo perinatal (prenatal y postnatal temprano) la corteza cerebral muestra patrones sincronizados de actividad eléctrica oscilante, que se cree son esenciales para la generación de los circuitos neurocorticales (Khazipov, Luhmann, 2006). La actividad espontánea encontrada en neuronas inmaduras de la retina prenatal, pudiera estar implicada en el desarrollo de las conexiones ordenadas de dichos circuitos (Maffei, Galli-Resta, 1990). Estos patrones de actividad espontánea tienen las propiedades espaciotemporales adecuadas para guiar la inervación fina entre la retina, el núcleo geniculado lateral dorsal (NGL) y la corteza (Khazipov, Luhmann, 2006; Meister et al. 1991), pudiendo fortalecer los pesos sinápticos entre células coactivas a través del flujo de calcio dependiente de voltaje, que media con cambios posteriores en la regulación transcripcional (Ackman, Crair, 2014). Se sabe que ciertos patrones de actividad eléctrica inducen la expresión de genes específicos y cabe pensar que la formación (génesis y desarrollo) de las redes neuronales se basa en la información genética y en la actividad eléctrica (Khazipov, Luhmann, 2006). Los programas genéticos innatos codifican gradientes de moléculas que proporcionan información posicional básica para el desarrollo de las células nerviosas, sin embargo, gran parte de la complejidad citoarquitectónica y sinaptogénesis neuronal dependen de la afluencia de calcio, la liberación de neurotransmisores y la actividad neuronal previa a la formación de las primeras imágenes visuales (Ackman, Crair, 2014).

Los patrones de actividad eléctrica cortical durante las etapas tempranas del desarrollo son notablemente diferentes a los del encéfalo maduro (Khazipov, Luhmann, 2006). Los característicos patrones de actividad del electroencefalograma (EEG) adulto surgen esencialmente durante el período postnatal y sufren cambios pronunciados en la amplitud y distribución de las oscilaciones en diferentes bandas de frecuencia hasta los 30 años de edad (Uhlhaas et al. 2010). La normalidad de estos patrones de actividad puede estar implicada en el mantenimiento de las redes neuronales en el cerebro maduro. La actividad alfa del electroencefalograma ($EEG\alpha$), registrada en áreas occipitales, está inducida por la función retiniana en ausencia de estímulos luminosos y pudiera ser crucial para la preservación de la visión e integridad fisiológica de la retina y corteza visual. Esta actividad sincronizada puede formar parte de un mecanismo que mantiene activas las sinapsis de los circuitos, durante los periodos de inactividad visual, potenciando las sinapsis activas e impidiendo su degeneración.

Históricamente los resultados de estudios electroencefalográficos realizados a pacientes RP han sido contradictorios e inconsistentes para determinar la utilidad del EEG como técnica de apoyo al diagnóstico de la enfermedad (Small, Desmarais, 1966; Gillespie, Dohogne, 1964; Francois et al. 1954). Los últimos trabajos, realizados en la década de los ochenta, concluyeron que los datos del EEG eran inespecíficos y carecían de validez para la detección y diagnóstico de la RP (Gahlot, Ahuja, 1982). Actualmente, con el avance del conocimiento y las mejoras tecnológicas, esta técnica pudiera ser de utilidad en la investigación y aportar evidencias que ayuden a comprender la fisiopatología de esta enfermedad.

Los resultados del presente estudio muestran que en pacientes RP el EEG de la corteza visual en reposo está alterado, mostrando un patrón de actividad similar al de una retina bajo estimulación visual. La mitad de pacientes tienen abolido el $EEG\alpha$ y una tercera parte muestra alteraciones en los registros. A la luz de estos datos, y debido al proceso de distrofia (degeneración-reorganización), cabe pensar que en estos pacientes la neurorretina ha formado circuitos afuncionales incapaces de generar la actividad talámica que induce el ritmo alfa occipital.

Los resultados también muestran que padecer RP no es una causa determinante para producir alteraciones en el EEG α , ya que el 14% de sujetos control no mostró actividad alfa. Por ello, y consonancia con los trabajos previos (Gahlot, Ahuja, 1982; Small, Desmarais, 1966; Gillespie, Dohogne, 1964; Francois et al. 1954), se puede concluir que el EEG α no es útil para el diagnóstico diferencial de la RP. Existen otras técnicas como el electroretinograma con mayor grado de sensibilidad y especificidad en la detección de distrofias retinianas. Sin embargo, el EEG α es una prueba sencilla que tiene especial utilidad para detectar alteraciones de las funciones de la retina en reposo y como indicio de la fisiopatología es un dato objetivo que se debería tener en cuenta a la hora del diagnóstico y abordaje terapéutico de la retinosis pigmentaria.

2 Potenciales evocados visuales

En el ser humano, la P100 es el primer componente de onda positiva de los PEV, se genera principalmente en V1 y sus magnitudes varían en función del tamaño y contraste de los estímulos (Kurita-Tashima et al. 1991; Campbell, Kulikowski, 1972). En general, la amplitud está determinada por el número de neuronas corticales sincronizadas (procesamiento en paralelo) y la latencia por la secuencia de sinapsis y tipo de axón (procesamiento en serie).

Los PEV obtenidos en pacientes RP sugieren que debido a la distrofia retiniana, existe una alteración en la actividad de la corteza visual que afecta al procesamiento del contraste y demás atributos de los estímulos.

2.1 PEV generados con diferentes tamaños de damero

Se ha demostrado que en sujetos con visión normal, utilizando estímulos de alto contraste de luminancia, la amplitud y latencia de los PEV varía en función del tamaño de los cuadros del damero (Nakamura et al. 2000) y que en pacientes RP los valores de estas magnitudes están significativamente alterados (Alexander et al. 2005).

A diferencia de trabajos previos, nuestro estudio se ha realizado con un mayor número y rango de FED (0.18 - 11.31 c/g). Los resultados muestran que los PEV generan latencias y amplitudes de la P100 distintas para cada una de las siete FED analizadas y que estos valores siguen un patrón de respuesta relativamente estable en todos los grupos (control y patológico) y condiciones experimentales estudiadas (monocular derecha, monocular izquierda y binocular).

Latencia

Los valores de latencia obtenidos con las distintas FED, muestran una línea con pendiente ascendente y relación directa (a mayor FED mayor latencia), sin diferencias significativas entre registros monoculares y binoculares. Estos valores se ajustan a diferentes líneas de tendencia polinómica para los pacientes y los controles. Los valores registrados en pacientes RP muestran un retraso significativo de las latencias y mayor variabilidad intersujetos. Estos datos concuerdan y amplían los resultados obtenidos en otros estudios con sujetos normales (Kurita-Tashima et al. 1991; Rimmer et al. 1989) y pacientes RP (Papathanasopoulos, Papakostopoulos, 1994).

El incremento observado en las latencias con FED altas, se puede deber a que las células ganglionares de la retina más sensibles a estas FED tienen una localización predominantemente foveal, con campos receptivos más pequeños, diámetro de los axones más pequeño y velocidad de conducción más lenta (Novak et al. 1988). El mayor retraso observado en las latencias registradas en pacientes RP, se puede deber a un retraso producido en la génesis de los potenciales postsinápticos corticales. Ocasionado por la ausencia de información extramacular, durante el proceso de integración espacial y temporal de las aferencias procedentes de las diferentes áreas de la retina.

En el grupo patológico, se observó un incremento de la latencia monocular izquierda sobre el resto de condiciones experimentales, con diferencias significativas entre los registros monocular izquierdo y monocular derecho en la FED 11.31 c/g y entre monocular izquierdo y binocular en 0.18 c/g. Esta mayor variabilidad pudiera

deberse a la discapacidad visual asimétrica observada en algunos pacientes. Pero la correlación entre latencia de la P100 y agudeza visual (tabla V-I) muestra que la dependencia entre estas variables es prácticamente nula con FED bajas y, aunque algo mejor con altas, los datos no permiten extraer conclusiones.

Tabla V-I. Correlación de Pearson entre agudeza visual y latencia monocular de la P100, para cada una de los tamaños de damero analizados (grupo RP).

FED (c/g)	0,18	0,35	0,71	1,41	2,83	5,66	11,31
OD	-0,00436	-0,16280	-0,22429	-0,42576	-0,37110	-0,56671	0,33690
OI	0,07328	-0,20830	-0,37260	-0,21133	-0,17155	-0,39432	-0,49890

FED: frecuencia espacial dominante (c/g); OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

Amplitud

Los valores de amplitud obtenidos con las diferentes FED, muestran una curva en forma de U invertida, con su punto de inflexión en la FED media (2.83 c/g). En general, esta distribución se observa en todos los grupos y condiciones experimentales estudiadas. Sin embargo, estos valores se ajustan a diferentes líneas de tendencia polinómica para cada uno de los grupos y condiciones experimentales. Las amplitudes binoculares presentan incrementos significativos sobre las monoculares. Los registros obtenidos en pacientes RP muestran atenuaciones significativas de los valores de amplitud y mayor variabilidad intersujetos. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en otros estudios con sujetos normales (Nakamura et al. 2000; di Summa et al. 1997). En relación con pacientes RP los estudios previos consultados (Alexander et al. 2005; Paranhos et al. 1999) sólo muestran datos de PEV obtenidos con estimulación monocular y, en este aspecto, nuestros datos concuerdan con ellos.

Generalmente, la amplitud se relaciona con el número de neuronas sincronizadas en la generación del potencial evocado. La máxima respuesta electrofisiológica (en términos de amplitud del PEV) se obtiene con daderos de 15 min (2.83 c/g), tanto en sujetos sanos como en la mayoría de pacientes, esto denota que la complejidad de este tamaño de estímulos activa mayor número de sinapsis de procesamiento simultáneo en la corteza visual. Sin embargo, en un número considerable de pacientes la amplitud máxima o punto de inflexión de la curva, está retrasado y se sitúa entre las FED 0.70 y 1.41 c/g en los casos más graves (subgrupo RP₁) y entre 0.70 y 2.83 c/g en los casos moderados (subgrupo RP₂). El hecho de que algunos pacientes tengan mejor respuesta con FED menores que los sujetos sanos y que el resto de pacientes, se puede considerar como indicador de incapacidad en la resolución espacial fina, que afecta a los pacientes que están en una fase avanzada de la enfermedad.

El análisis estadístico de las amplitudes de los PEV monoculares determinó que, no existen diferencias significativas en las comparaciones intragrupo de las condiciones experimentales monocular derecha y monocular izquierda, para ninguna de las FED analizadas y en ninguno de los grupos estudiados. Sin embargo, en algunos pacientes se observaron considerables diferencias entre los valores de amplitud monocular (derecha e izquierda), especialmente en el rango de FED comprendido entre 0.71 y 2.83 c/g, que se correspondían con un mayor grado de distrofia en uno de los ojos. Pero la correlación entre amplitud de la P100 y agudeza visual (tabla V-II) muestra que no hay una relación de dependencia lo suficientemente fuerte como para extraer conclusiones claras.

Tabla V-II. Correlación de Pearson entre agudeza visual y amplitud monocular de la P100, para cada una de los tamaños de damero analizados (grupo patológico).

FED	0,18	0,35	0,71	1,41	2,83	5,66	11,31
OD	0,55248	0,57262	0,34785	0,37331	0,32257	0,32474	0,28543
OI	0,56475	0,66926	0,69896	0,59496	0,56636	0,49417	0,24500

FED: frecuencia espacial dominante (c/g); **OD:** ojo derecho; **OI:** ojo izquierdo.

Algunos investigadores han encontrado valores de correlación entre amplitud de la P100 y agudeza visual parecidos a los obtenidos en este estudio (Paranhos et al. 1999). Pero a pesar de no existir una correlación fuerte entre estas variables, se considera que el registro de PEV con damero en pacientes RP puede proporcionar información objetiva sobre la función residual del área foveal (10° centrales) que puede estar relacionada con la discapacidad visual de los pacientes (Janaky et al. 2008).

Existen evidencias que sugieren que la onda P100 se genera principalmente por la actividad de la corteza visual primaria producida, tanto por el procesamiento de las aferencias talámicas (procesamiento de abajo-arriba o *bottom-up*), como de las que provienen de áreas corticales visuales de nivel superior (procesamiento de arriba-abajo o *top-down*) (Van Essen, 2005; Noesselt et al. 2002). La activación de estas áreas extraestriadas modifica la actividad de las neuronas de la corteza visual primaria e influye en las magnitudes de los PEV. En este sentido, la disminución de la amplitud y en especial el aumento de la latencia de los PEV en pacientes RP puede estar relacionada no sólo con alteraciones de la información procedente de la retina, ocasionada por la distrofia retiniana (Birch, 2006) y degeneración transneuronal observadas en los estudios histológicos (Santos et al. 1997), sino que también puede reflejar la dificultad de la corteza visual para sincronizar e integrar la información subcortical y cortical recibida y generar los PEV en tiempo y forma adecuada (Blázquez Alisente et al. 2004).

2.2 PEV generados con diferentes contrastes de luminancia

El contraste de luminancia es crítico para la percepción de la forma, el movimiento y la profundidad (Livingstone, Hubel, 1988). Se cree que en el sistema visual el procesamiento del contraste está mediado por dos rutas con diferentes propiedades de respuesta: la vía magnocelular (M) y la vía parvocelular (P). A nivel de la retina y del NGL, la vía M del sistema visual del primate tiene una ganancia de alto contraste y enfoques de saturación a contrastes relativamente bajos, mientras que la vía P tiene una ganancia de bajo contraste y una función de respuesta de contraste más lineal (Shapley et al. 1991).

Se asume que la vía M está involucrada en la detección y discriminación de patrones acromáticos de bajo contraste brevemente presentados, mientras que se presume a la vía P como responsable de la resolución visual y el procesamiento cromático (Silveira et al. 2004).

El contraste de luminancia es decisivo para delimitar los contornos y permite la percepción de los objetos, facilitando la discriminación entre figura y fondo. En trabajos previos (Mancebo-Azor et al. 2009; Rodríguez-Ferrer et al. 2009) se mostraron los efectos que produce la atenuación del contraste en la detección de estímulos visoespaciales, en diferentes grupos de población (personas mayores y jóvenes). En estos estudios se analizó el número de aciertos y tiempo de respuesta (TR) obtenidos al detectar estímulos, dentro del campo visual, con tres valores de contraste de luminancia (6, 16 y 78%). Los resultados mostraron que, en el grupo de menor edad, del total estímulos presentados (1440), se detectaron 1424 (esto representa un porcentaje de errores del 1.11%) y el porcentaje de falsos positivos (emitir respuesta cuando no se presenta estímulo) fue del 0.48%. En el grupo de mayor edad, el porcentaje de errores cometidos fue del 3.05% y el porcentaje de falsos positivos 0.42%. Esto demuestra que incluso los estímulos de bajo contraste (6 y 16%) son fácilmente perceptibles.

También se observó que el TR se incrementa conforme disminuye el contraste (figura 5.2.1), siendo el incremento superior en el grupo de mayor edad. El tiempo necesario para emitir una respuesta se compone de: el procesamiento de aferencias sensoriales, el procesamiento consciente en áreas superiores y el procesamiento de eferencias motoras. Se asume que la parte motora de emisión de la respuesta se mantiene constante a lo largo de toda la prueba, y para todos los niveles de contraste. Por tanto, los incrementos de en el TR se producen en el tiempo necesario para detectar el estímulo y que éste se haga consciente. Los resultados de estos estudios demuestran que con estímulos de bajo contraste aumenta significativamente el TR. Lo que sugiere que los circuitos de la neurorretina, el tálamo y especialmente la corteza visual (áreas estriadas y extraestriadas), invierten más tiempo y recursos (mayor número de sinapsis) en procesar dichos estímulos. Esta hipótesis se confirma con el retraso en las latencias de la P100, observado en los registros de PEV con estímulos de bajo contraste.

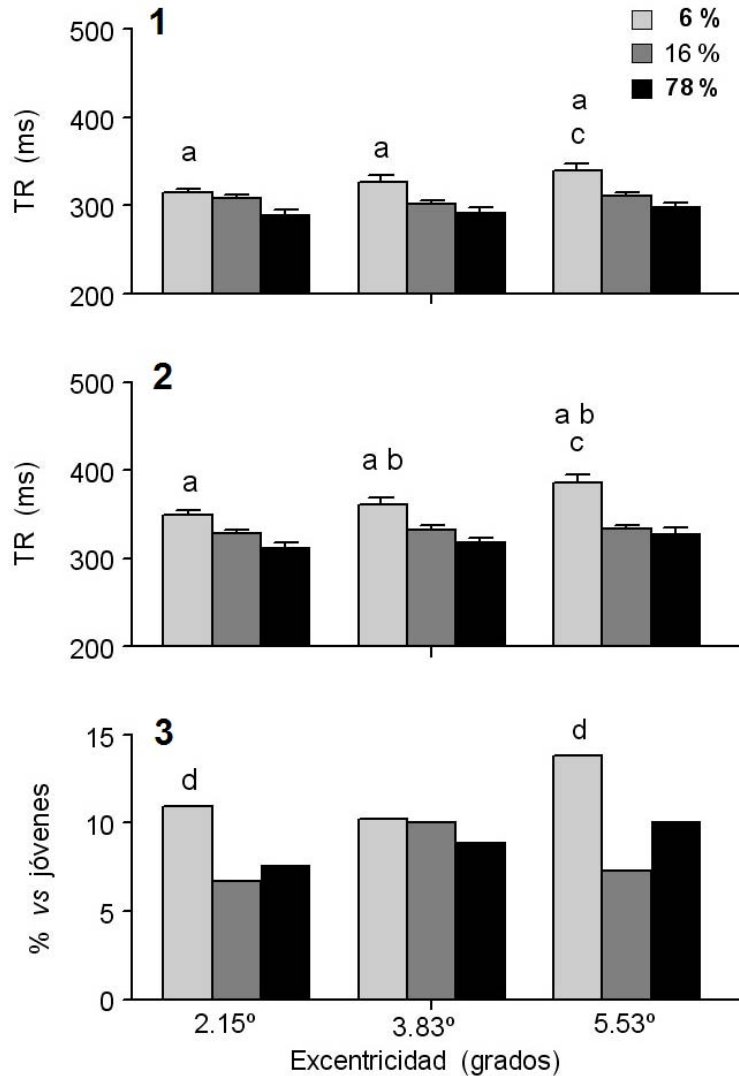


Figura 5.2.1. Efectos del contraste y la excentricidad de los estímulos sobre los tiempos de respuesta (TR) obtenidos en dos grupos de edad. **1)** Jóvenes. **2)** Mayores. Cada barra representa la media \pm el error estándar de los TR. Diferencias significativas: (^a $p < 0.001$) comparado con el contraste del 78% de la misma excentricidad, (^b $p < 0.001$) comparado con el contraste del 16% de la misma excentricidad, (^c $p < 0.001$) comparado con el contraste del 6% de la excentricidad de 2.15°. **3)** Incremento, en porcentaje, de los TR obtenidos por el grupo de mayores en comparación con el grupo de jóvenes, (^d $p < 0.005$) para cada valor de contraste y excentricidad.

En el presente estudio, los PEV registrados en sujetos sanos con estimulación atenuada muestran que, cuando se disminuye el contraste de luminancia aumenta la variabilidad intersujetos, se retrasan las latencias y disminuyen los valores de amplitud de la P100. Esto se observa en las dos condiciones estudiadas (monocular derecha y binocular) y en todas las FED analizadas. Las alteraciones en las magnitudes de los PEV son proporcionales a la atenuación producida en los niveles de contraste y cuando se estimula con FED altas y bajos valores de contraste se obtienen las peores respuestas, llegando a generar en algunos casos PEV prácticamente planos. Estos datos concuerdan con otros estudios (Fahle, Bach, 2006; Alexander et al. 2005).

Los resultados muestran que los diferentes valores de contraste utilizados para estimular la vía visual generan diferentes respuestas corticales. Con estímulos de bajo contraste (6y 16%) la curva de amplitudes medias se muestra prácticamente plana y los valores máximos de amplitud monocular, cuando se estimula al 6% se obtienen con FED menores (1.41 c/g) que con estímulos de mayor contraste. Los cambios producidos en esta curva reflejan que los estímulos de bajo contraste inducen un patrón de activación de la corteza visual diferente al de los de alto contraste. También se observa que con estímulos de bajo contraste los retrasos que se producen en las latencias monoculares son mayores que los registros en las binoculares, mientras que con estímulos con mayores contrastes (78 y 100%) las latencias monocular y binocular son iguales. Lo que indicaría que las mismas estructuras visuales se activan y responden de una manera diferente dependiendo del modo de estimulación utilizado.

En pacientes RP, los PEV registrados al 100% de contraste muestran cierta analogía con los registros obtenidos en sujetos sanos con estímulos atenuados. Los valores de amplitud y latencia registrados en estos pacientes, en gran medida están determinados por los diferentes grados de distrofia que padecen. Los pacientes RP₁ y RP₂ presentan una distrofia grave y esto se refleja en el grado de discapacidad visual y en los valores de amplitud y latencia de los PEV. Los registros de estos pacientes son bastante similares a los obtenidos en sujetos control con estímulos al 6 y 16% respectivamente. Salvo en las latencias binoculares que para los pacientes son iguales a las monoculares y los valores máximos de amplitud que los pacientes los generan con la FED 0.71 c/g.

Estos datos concuerdan en gran medida con otros estudios (Janaky et al. 2008; Alexander et al. 2005) y se consideran un indicio de que la distrofia retiniana dificulta el procesamiento del contraste de luminancia de los estímulos.

Algunos autores han estudiado la contribución de las vías M y P en la génesis de los PEV (Foxe et al. 2008). En primates se ha demostrado que el análisis del contraste de luminancia comienza en la retina. Que las células M del NGL son más sensibles al contraste que las células P y que la respuesta de las células M se satura con contrastes mayores al 16%, mientras que la respuesta de las células P aumentan de forma prácticamente lineal en todo el rango de contrastes (Kaplan, Shapley, 1986). También se ha demostrado que las neuronas individuales del área V4 de monos macacos responden a los cambios de contraste de los estímulos, afectando tanto a la magnitud de la respuesta neuronal como a la latencia (Lee et al. 2007).

2.3 Integración binocular de los PEV monoculares

Aunque tenemos dos ojos, no somos conscientes de ello y percibimos el mundo como a través de un ojo único (ojo ciclópeo). En los mamíferos la frontalización progresiva de ambos ojos provoca la superposición de los campos visuales izquierdo y derecho, y como consecuencia se produce una región binocular del campo visual con visión única y estereopsis. La separación horizontal de los ojos hace que las imágenes de la retina, de los objetos que yacen en este campo binocular, tengan ligeras diferencias horizontales y verticales denominadas disparidad. Las disparidades horizontales son la principal señal de la estereopsis (González, Pérez, 1998). Debido a la separación lateral de los ojos, la imagen procedente de la retina de un ojo difiere de la del otro. Bajo estas condiciones el cerebro se enfrenta a tres interpretaciones diferentes y contradictorias: dos representación monoculares y una tercera binocular. Estas diferencias se integran en una sola imagen a través de los mecanismos de fusión sensorial y motora (Hale et al. 2005).

La percepción de profundidad tridimensional se basa, en parte, en la fusión binocular de estímulos horizontalmente dispares presentados en los ojos izquierdo y derecho (Skrandies, 2001). El procesamiento neuronal específico para la combinación de la información procedente de cada ojo probablemente se produce íntegramente en la corteza visual, ya que a niveles más bajos de la vía visual las entradas de información de cada ojo se procesan, en gran medida, por separado. La topografía de la retina en V1 implica que las entradas izquierda y derecha tienden a tener campos receptivos en lugares similares en las dos retinas, por lo que las células binoculares generalmente responden mejor a las disparidades cercanas a cero (Read, 2005).

Existen numerosos estudios y descripciones en animales sobre cómo las neuronas responden a estímulos binoculares, pero poco se sabe acerca del conectoma específico que dota a estas neuronas con la capacidad de responder a estímulos estereoscópicos. En monos, una proporción sustancial de neuronas de la corteza estriada y extraestriada tienen propiedades estereoscópicas y responden diferencialmente a estímulos binoculares (Poggio, 1995). En gatos, se han estudiado las propiedades de las células complejas y se han propuesto algunos modelos fisiológicos para explicar el papel de estas células en el procesamiento binocular (Ohzawa et al. 1997). El modelo estéreo de energía postula campos receptivos lineales en cada ojo, que calculan una suma ponderada de la imagen retiniana y luego la elevan al cuadrado (Read, 2005).

Las amplitudes de los PEV binoculares han demostrado generalmente ser más grandes que la de los PEV monoculares, lo que se puede considerar como un indicador electrofisiológico de fusión binocular (di Summa et al. 1997; Penne et al. 1987). Los resultados del presente estudio muestran que no hay diferencias significativas entre las amplitudes monocular derecha y monocular izquierda, en ninguna de las FED analizadas y grupos estudiados. Sin embargo, los registros con estimulación binocular muestran un incremento significativo de la amplitud de la P100 sobre los valores registrados con estimulación monocular. La razón de proporcionalidad (k) o cociente que se obtiene al dividir la amplitud binocular entre la monocular, muestra un incremento mayor cuando se estimula con FED altas y que, con estas FED los pacientes RP registran incrementos menores que los controles.

Una forma de intentar comprender y explicar la interacción binocular o mejor dicho la integración de la los PEV monoculares en la respuesta binocular, es mediante un modelo matemático que, partiendo de los valores de amplitud monocular conocidos, permita calcular los valores teóricos de amplitud binocular y hacer predicciones (figura 5.2.2). La fórmula del teorema de Pitágoras establece que, en todo triángulo rectángulo, el cuadrado de la hipotenusa es igual a la suma de los cuadrados de los catetos. Corregida con el error estándar, esta fórmula se aproxima con bastante precisión a los datos empíricos, en todas las FED analizadas y para todos los grupos estudiados.

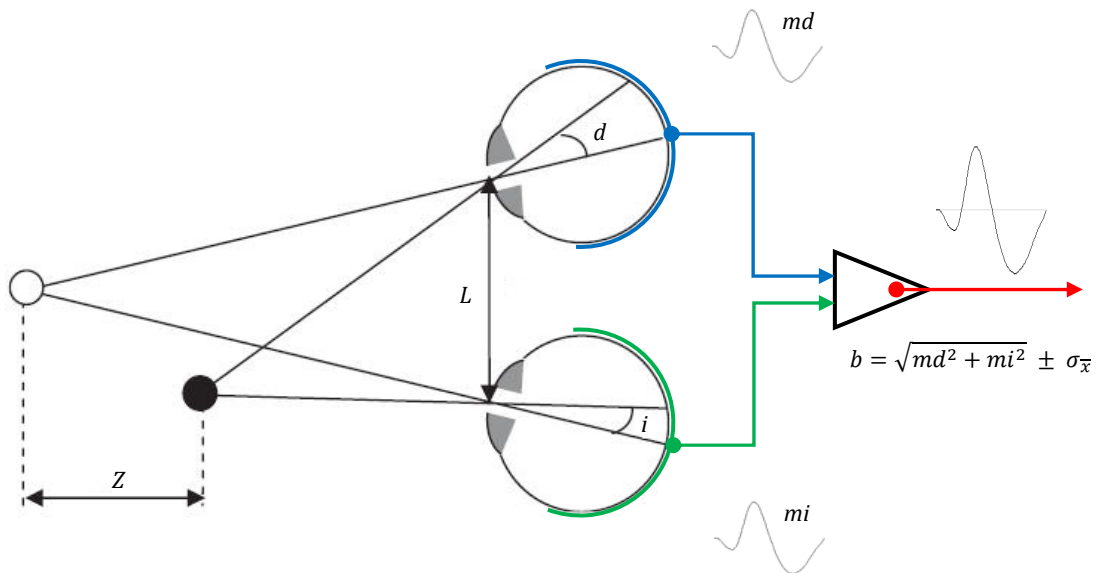


Figura 5.2.2. Geometría de la estereopsis e integración binocular de los PEV monoculares, registrados con damero alternante en O_z - F_z . Los ojos están mirando la esfera blanca y por tanto ésta cae en la fóvea de ambas retinas. La esfera negra está más cerca del observador y sus imágenes se distribuyen en puntos no correspondientes de cada retina. La distancia Z del punto de fijación se puede deducir de la disparidad retiniana ($\delta = d - i$) y la distancia interocular L . La fusión o integración binocular de los PEV monoculares produce un incremento en los valores de amplitud que se puede calcular: conocida la amplitud monocular (derecha e izquierda) [$b = \sqrt{md^2 + mi^2} \pm \sigma_{\bar{x}}$] o a partir de una de ellas [$b = \sqrt{2m^2} \pm \sigma_{\bar{x}}$]. Donde: b = binocular, m = monocular (d = derecho, i = izquierdo), $\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ = error estándar.

Con estimulación monocular, la información periférica del campo visual situada en el plano horizontal se propaga a través de las vías retinocorticales ipsi y contralateral. Sin embargo, con estimulación binocular esta información solamente viaja por las vías contralaterales, dado que las vías ipsilaterales se integran en la visión binocular. Los componentes iniciales de ambos PEV (monocular y binocular) se cree que son de origen postsináptico (capa exterior 4C del área 17), donde las entradas se mezclan de manera que la mayoría de las células reciben información de ambos ojos (di Summa et al. 1997). También se piensa que la sensibilidad a la disparidad horizontal puede ser el resultado de las interacciones de facilitadores y supresores entre las entradas izquierda y derecha (González et al. 2001).

En un modelo teórico, las entradas de información de cada ojo pueden ser asumidas como vectores de fuerza que representan la acción que un estímulo ejerce a través de vías convergentes sobre la corteza visual. En la integración binocular los pesos o valores energéticos que ejercen estos vectores sobre la resultante estarían regulados por funciones electrofisiológicas que integran la información procedente de cada ojo en una matriz de valores coincidentes y discrepantes. La resultante es la integración binocular de estos valores mediante el algoritmo matemático que se propone.

En pacientes RP este algoritmo se comporta como un axioma matemático en todas las FED analizadas (rango 0.18 - 11.31 c/g) y resuelve con precisión los valores de amplitud binocular a partir de los valores de amplitud monocular conocidos. En sujetos sanos los valores de amplitud binocular teórica se ajustan con precisión a los valores empíricos cuando se estimula con FED bajas y medias (rango 0.18 - 2.83 c/g), pero cuando se estimula con FED altas (rango 5.66 - 11.31 c/g) los valores de cálculo quedan entre media y una desviación típica por debajo de los valores de amplitud registrados. Esto pone en evidencia un mecanismo de ganancia superior en el procesamiento binocular para los estímulos más complejos, que pudiera explicar la superioridad binocular en la resolución espacial fina.

Este mecanismo falla en pacientes RP, probablemente por la ausencia de información parafoveal y/o porque el daño ha alcanzado a la corteza visual, donde se cree que se produce la fusión de la información procedente de ambos ojos.

En el grupo de pacientes estudiado, la integración binocular de estímulos con FED altas está alterada en diferentes grados. En pacientes RP₃ se observa un incremento de las amplitudes binoculares, pero no se produce una ganancia superior con FED altas. En pacientes RP₂ no se produce incremento en la amplitud binocular con estas FED y en pacientes RP₁ los PEV con FED altas están abolidos. Esto indica que esta función es sensible a la distrofia retiniana y que se va deteriorando progresivamente conforme avanza la enfermedad.

Otros estudios también han encontrado mejor respuesta binocular en sujetos sanos cuando se estimula con FED altas (di Summa et al. 1997), si bien el rango utilizado ha sido menor (0.50 - 2.83 c/g). Los registros en otro tipo de pacientes indican que los adultos con anomalías del sistema visual binocular como el estrabismo y la ambliopía muestran claras reducciones en la fuerza de fusión sensorial (Hale et al. 2005) y se ha demostrado que en pacientes con alteraciones en la percepción de la profundidad, los PEV binoculares también pueden ser de uso clínico (Skrandies, 2001).

La fórmula propuesta también pudiera ser de utilidad en la detección y seguimiento de otras patologías, principalmente en las alteraciones de la visión estereoscópica. Conocidos los valores de amplitud de la P100 monocular, se pueden calcular los valores teóricos de amplitud binocular y el desfase existente entre el valor teórico y el empírico puede ser indicativo de algún problema de fusión binocular.

2.4 Clasificación de pacientes RP

Los resultados de los PEV obtenidos en el grupo de pacientes RP muestran una serie de alteraciones características de esta patología, que constituyen una evidencia objetiva de la distrofia retiniana que padecen. En general se observa:

- Mayor variabilidad intersujetos
- Morfologías mal definidas.
- Retrasos en las latencias de la P100.
- Amplitudes de la P100 atenuadas.
- Mejor respuesta en FED bajas y medias (rango 0.18 - 2.83 c/g).

- Problemas en las FED altas (rango 5.66 - 11.31 c/g).
- Peor respuesta binocular que los controles.

Además, se observó que entre los pacientes había diferentes grados de respuesta electrofisiológica y que algunos de ellos compartían semejanzas en los parámetros de registro (morfología de los PEV y magnitudes de la P100) y mostraban diferencias significativas con los registros de otros pacientes.

Esto determinó establecer una clasificación que permitiera un estudio comparativo con mayor grado de especificidad y certidumbre. El criterio de clasificación se realizó atendiendo a la morfología de los componentes de onda de los PEV y al análisis estadístico de los valores de amplitud y latencia de la P100. El procedimiento para establecer los diferentes subtipos fue:

1. Localizar mediante el análisis estadístico de las amplitudes de la P100 aquellos sujetos que mantenían una correlación fuerte. Esto determinó los prototipos de cada categoría y en torno a ellos se constituyeron los diferentes subgrupos de pacientes, atendiendo a los valores de correlación y diferencias significativas.
2. Cuando un sujeto compartía el criterio estadístico de inclusión con dos categorías, se valoró que en las FED altas hubiese o no respuesta.
3. Si aun así, no se resolvía ,se atendió a la morfología de los PEV y se incluyó en la categoría con la que compartía mayor número de atributos.
4. Como último criterio para resolver empates, se utilizó el análisis estadístico de las latencias de la P100.

Como resultado de esta clasificación se formaron tres subgrupos de pacientes (RP₁, RP₂ y RP₃), los cuales se denominaron RP por la patología y se añadió un subíndice por el número de componentes de onda que predominaba en los PEV de cada subgrupo (no se tuvo en cuenta el grado de distrofia para establecer esta nomenclatura). Otros estudios también han observado que en función del tipo de alteraciones de los PEV los pacientes se pueden clasificar por subgrupos (Janaky et al. 2008).

Los PEV registrados en los pacientes de estos subgrupos (con estímulos al 100% de contraste) se compararon con los obtenidos en el grupo control C_2 (jóvenes) generados por estímulos con diferentes niveles de contraste de luminancia y los extraídos de un subgrupo (C_{1A}) derivado del grupo control C_1 (adultos) con estímulos al 100% de contraste. De esta comparación de datos, e integrando los pacientes con PEV abolidos, se obtuvieron cuatro categorías con diferentes subtipos de respuesta electrofisiológica:

- **RP₀** pacientes con PEV abolidos en todas las FED analizadas.
- **RP₁** pacientes que generan PEV con un solo componente de onda (P100), con respuesta abolida con FED altas (rango 5.66 - 11.31 c/g), y P100 con graves alteraciones en los valores de latencia y amplitud.
- **RP₂** pacientes que generan PEV con 2 componentes de onda (P100 y N135), no producen incremento en la amplitud binocular de la P100 con FED altas, y alteraciones moderadas en los valores de latencia y amplitud.
- **RP₃** pacientes que generan PEV con 3 componentes de onda (N75, P100 y N135), amplitudes exacerbadas de la P100 (neuroexcitación) con FED bajas y medias (rango 0.18 - 2.83 c/g), y alteraciones leves en los valores de latencia y amplitud con FED altas.

Los datos de electrofisiología cortical muestran que, al igual que el genotipo biológico, el fenotipo electrofisiológico en la retinosis pigmentaria muestra una gran variabilidad, que para ser objetivos, requiere de un estudio particular como caso único. Sin embargo, el establecimiento de una clasificación lo suficientemente amplia y exhaustiva que permita extraer conclusiones objetivas, además de su utilidad en el diagnóstico diferencial y seguimiento de futuros tratamientos, pueden ser de ayuda para comprender la fisiopatología de esta enfermedad.

Pacientes RP₀

Este subgrupo de pacientes destaca por una respuesta electrofisiológica plana, en todas las condiciones experimentales (monocular derecha, monocular izquierda y binocular) y con todos los tamaños de damero utilizados en el estudio. Más de la mitad de los pacientes, adquirieron la retinosis pigmentaria en la infancia y por lo general están en un estadio avanzado de la enfermedad, con una distrofia macular importante y graves pérdidas de agudeza visual.

Pacientes RP₁

Estos pacientes generan PEV con importantes alteraciones. La mayoría de los registros son prácticamente planos y sólo subsiste la P100, pero muy atenuada. No se obtiene respuesta cuando se estimula con FED altas (rango 5.66 - 11.31 c/g). La latencia sufre retrasos superiores a dos desviaciones típicas, que en algunos casos alcanza hasta diez y la amplitud muestra atenuaciones, también superiores a dos desviaciones. La mitad de los pacientes adquirieron la enfermedad en la edad adulta y más de dos tercios la desarrollaron de forma fortuita. Presentan un rango de discapacidad visual, en algunos casos asimétrica, comprendida entre leve y severa e importantes alteraciones en la percepción de los colores.

Pacientes RP₂

En pacientes RP₂ no se obtiene incremento de la amplitud binocular de la P100 cuando se estimula con FED altas (rango 5.66 - 11.31 c/g). En la mayoría de registros solamente se observan 2 componentes de onda (P100 y N135) y la P100 muestra retrasos en las latencias y atenuaciones de la amplitud con valores comprendidos entre los registrados por los subgrupos RP₁ y RP₃. La mitad de los pacientes adquirieron la enfermedad durante la infancia, más de un tercio como caso esporádico y algo más de otro tercio mediante transmisión autosómica recesiva. Este subgrupo está formado por pacientes con visión normal y casos con pérdidas leves de agudeza visual (en algunos

casos asimétrica). Se observan alteraciones en la percepción de los colores en una cuarta parte de los pacientes.

En estadios avanzados de la enfermedad, el deterioro de los PEV se hace evidente. En pacientes de los subgrupos RP₁ y RP₂, se puede apreciar una respuesta cortical con graves anomalías, tanto en la morfología como en los valores de latencia y amplitud. Esto, en parte puede estar producido por la avanzada distrofia retiniana que padecen, pero también hay indicios que hacen pensar que el daño se ha extendido a otras áreas y estructuras de la vía visual. El hecho de que los pacientes RP₂ no incrementen la respuesta binocular con FED altas, puede ser un indicio de la afectación de áreas de procesamiento cortical, donde se integran las respuestas procedentes de cada ojo y se producen los mecanismos de compensación para la resolución espacial fina. Los pacientes RP₁ van un grado más y ni siquiera obtienen respuesta cuando se estimula con estas FED.

Pacientes RP₃

En los pacientes del subgrupo RP₃, con FED bajas y medias (rango 0.18 - 2.83 c/g), se obtienen PEV con amplitudes superiores a las registradas en sujetos control. La mayoría de registros generan amplitudes de la P100 que superan en más de 2 desviaciones típicas la media de los sujetos sanos y en algunos casos llegan a duplicarla. Con FED altas (rango 5.66 - 11.31 c/g), no se produce la ganancia binocular mejorada que se observa en sujetos sanos y los registros muestran alteraciones leves de los PEV, tanto en la morfología como en los valores de latencia y amplitud de la P100.

La mitad de los pacientes adquirieron la enfermedad durante la juventud y dos tercios la desarrollaron por transmisión autosómica dominante. Más del 60% preserva buena agudeza visual y la mayoría no tiene problemas con la percepción de los colores. En los pacientes donde se registraron las mayores amplitudes, el tiempo de evolución de la enfermedad es inferior a 8 años y cabe pensar que aun están en un estadio incipiente o de estabilidad de la enfermedad.

Los valores de amplitud registrados en estos pacientes, apuntan la posibilidad de que durante este estadio de la enfermedad las neuronas de la vía visual están sometidas a una sobreexcitación que supera los límites tolerables, pudiendo contribuir al proceso degenerativo que conduce a la apoptosis de los fotorreceptores y posterior distrofia de la retina, e interferir en su recuperación. En cualquier caso, los datos de los PEV obtenidos en este subgrupo, muestran que los pacientes RP pasan por una fase de la enfermedad donde los valores de amplitud se incrementan de forma anormal.

3 Neuroexcitación y apoptosis

En modelos de roedores RP se ha observado que la muerte de fotorreceptores desencadena la pérdida permanente de la expresión de los receptores del glutamato en las células bipolares (Marc et al. 2007). También se sabe que la privación visual aumenta la excitabilidad intrínseca de las neuronas en la corteza visual (Nataraj, Turrigiano, 2011) y que un exceso de glutamato hace que las neuronas se sobrecarguen y liberen elementos químicos tóxicos por neuroexcitación. Estas sustancias envenenan el ambiente bioquímico de las células circundantes, iniciando la degeneración y muerte celular. La excitotoxicidad es el modelo establecido para la muerte celular inducida por glutamato (Olney, 2003), un mecanismo en el que la despolarización celular excesiva conduce a la apoptosis (figura 5.3.1).

La muerte celular se inicia generalmente por la elevación del calcio intracelular (Choi, 1992). El incremento en la concentración de Ca^{2+} intracelular origina una brusca despolarización de la membrana, que condiciona la liberación de cantidades excesivas de glutamato y otros aminoácidos neuroexcitatorios. La excitotoxicidad inducida por estos aminoácidos excitadores parece ser un mediador importante en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas (Izumi et al. 2002). En ratas albinas (P23H-1) se ha observado que la pérdida de la corriente de potasio también puede conducir a la hiperexcitabilidad neuronal, lo que contribuye a la degeneración celular de la retina y muerte de fotorreceptores (Caminos et al. 2015). La excitación prolongada también aumenta la probabilidad de eventos traumáticos agudos, tales como la isquemia (Zhang, Lipton, 1999).

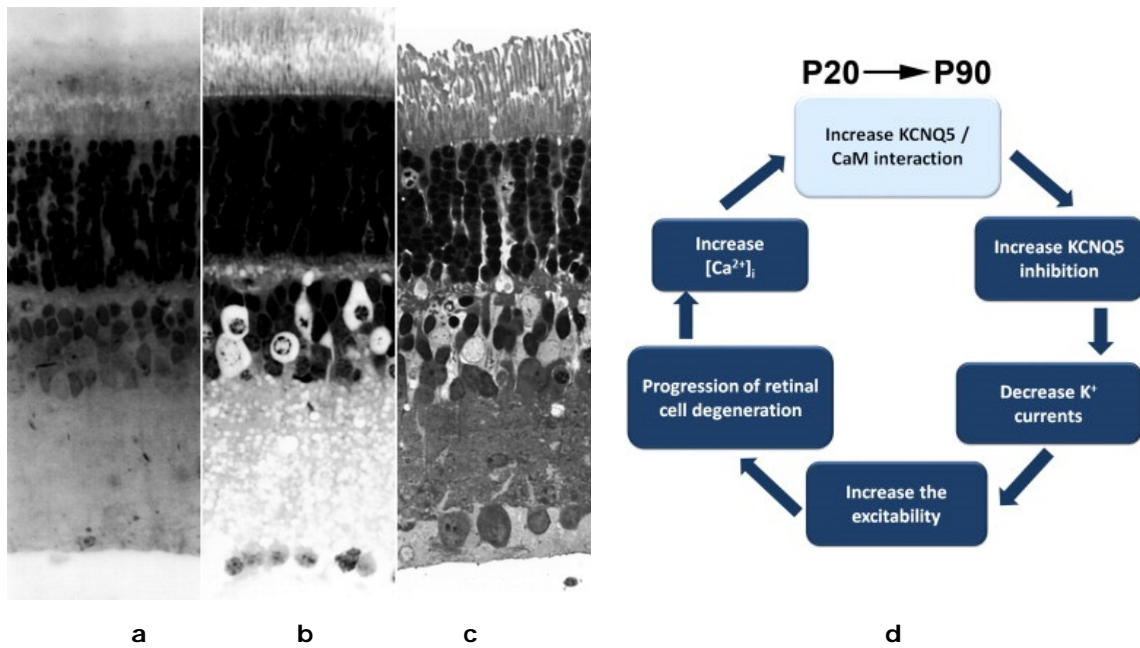


Figura 5.3.1. Degeneración neuronal en retinas de rata. **a)** Aspecto intacto de una retina control. **b)** Degeneración excitotóxica producida por la administración durante 60 min de 100 μM de ácido kaínico. **c)** Inflamación de las células Müller inducida por la administración durante 60 min de 1.000 μM de L-glutamato. **d)** Modelo esquemático sobre la interacción del Ca^{2+} y el K^{+} en los procesos degenerativos de la retina. Tomado de (Caminos et al. 2015; Izumi et al. 2002).

Después de una lesión difusa las neuronas se pueden adaptar espontáneamente y recuperarse extendiendo algunas fibras sanas hacia el espacio que dejó el axón degenerado. Estas fibras se pueden desarrollar hasta el punto de establecer nuevos contactos sinápticos, pero es un proceso muy delicado y puede verse frustrado por factores como la hipoxia (niveles bajos de oxígeno), la hipotensión (nivel bajo de flujo sanguíneo) y la neuroexcitación. Después del trauma, la excesiva activación eléctrica, interfiere con el proceso natural de recuperación y puede hacer que las fibras en crecimiento pierdan la dirección e inerven terminales equivocados. Estas conexiones fracasadas contribuyen a graves discapacidades a largo plazo (Cuenca et al. 2014; Hoon et al. 2014; Ackman, Crair, 2014; Nataraj, Turrigiano, 2011; Jones, Marc, 2005).

4 Consideraciones

Sería muy interesante, en un tiempo prudencial, volver a explorar a estos pacientes para evaluar la evolución de la enfermedad e investigar si:

- Promoviendo la actividad cortical de la vía visual mediante algún método que facilite la activación y sincronización de las ondas alfa talamocorticales (por ejemplo estimulación magnética transcraneal), es posible obtener algún beneficio terapéutico en pacientes RP con EEG α alterado o abolido.
- En pacientes RP con amplitudes de la P100 exacerbadas, mediante algún fármaco se pudiera bloquear la neuroexcitación (por ejemplo antagonistas de los receptores glutamatérgicos o bloqueadores de los canales de calcio) para revertir el proceso de excitotoxicidad.
- Además, se plantea la posibilidad de suplementos dietéticos a base de L-lisina, por ser éste un aminoácido crítico en la fototransducción.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

1. Los PEV obtenidos con diferentes FED generan amplitudes y latencias de la P100 distintas para cada uno de los valores analizados (rango 0.18 - 11.31 c/g).
 - La latencia media muestran una línea con pendiente ascendente y relación directa con la FED.
 - La amplitud media muestran una curva en forma de U invertida con su punto de inflexión en la FED (2.83 c/g).
2. En sujetos sanos, la disminución del contraste de luminancia de los estímulos produce atenuación de la amplitud y retraso en las latencias de la P100. Estos valores muestran cierta analogía con los registrados en pacientes RP.
3. Con estimulación binocular se obtienen valores de amplitud de la P100 superiores que con monocular. La ganancia binocular se incrementa conforme lo hace la FED. Con FED altas, la ganancia es menor en pacientes RP que en sujetos sanos.
 - En pacientes RP, la fórmula $[b = \sqrt{md^2 + mi^2} \pm \sigma_{\bar{x}} ; b = \sqrt{2m^2} \pm \sigma_{\bar{x}}]$ se ajusta con precisión a los resultados obtenidos con todas las FED.
 - En sujetos sanos, esta fórmula se ajusta con FED bajas (0.18 - 2.83 c/g), pero con FED altas (5.66 - 11.31 c/g) el incremento registrado es mayor.
4. Los PEV son sensibles a los diferentes grados de distrofia de la retina y permiten clasificar a los pacientes RP en tres grupos, que se caracterizan por:
 - **RP₁** pacientes con PEV abolidos en FED altas
 - **RP₂** pacientes que no generan incremento de la amplitud binocular con FED altas
 - **RP₃** pacientes que generan amplitudes exacerbadas con FED bajas

ABREVIATURAS

a.C.	Antes de Cristo
AD	Herencia genética Autosómica Dominante
AR	Herencia genética Autosómica Recesiva
AV	Agudeza Visual
CE	Casos Esporádicos
C _L	Contraste de Luminancia de los estímulos
CXCL12	Quimiocina de la subfamilia CXC
CXCR4	Receptor de la quimiocina CXCR12
d.C.	Después de Cristo
DHA	Ácido Docosahexaenoico (<i>Docosa Hexaenoic Acid</i>)
EEG	Electroencefalograma
EEG α	Ritmo Alfa del Electroencefalograma
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina
ERG	Electrorretinograma
ERGmf	Electrorretinograma multifocal
ERGp	Electrorretinograma con damero alternante (<i>pattern-reversal</i>)
f_e	Frecuencia de estimulación
FED	Frecuencia Espacial Dominante
Glu	Glutamato
GMPc	Guanosín Monofosfato cíclico
iGluR	Receptor ionotrópico del Glutamato
ISCEV	Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión (<i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>)
K	Vía (célula) Koniocelular
L _m	Luminancia media del campo visual estimulado
logMAR	Logaritmo del Ángulo Mínimo de Resolución (<i>logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i>)
LX	Herencia genética Ligada al cromosoma X
M	Vía (célula) Magnocelular
MAR	Ángulo Mínimo de Resolución (<i>Minimum Angle of Resolution</i>)
mGluR6	Receptor metabotrópico del Glutamato
NGL	Núcleo Geniculado Lateral dorsal
NR	Neurorretina
P	Vía (célula) Parvocelular
Pax6	Miembro de la familia de genes Pax que codifica los factores de transcripción
PEV	Potenciales Evocados Visuales
PEVmf	Potenciales Evocados Visuales multifocales
RMf	Resonancia Magnética funcional
RP	Retinosis Pigmentaria
Rx/RAX	Factor de transcripción que expresa el gen localizado en el cromosoma 18q21.32
T _C	Tamaño de los cuadros que conforman el estímulo estructurado (damero)
TCO	Tomografía de Coherencia Óptica
TR	Tiempo de Respuesta
αV	Ángulo Visual

PUBLICACIONES

Revistas

1. **Mancebo Azor R**, Sáez Moreno JA, Domínguez Hidalgo IC, Luna del Castillo, Rodríguez Ferrer JM. Efectos del contraste, excentricidad y posición en la detección de estímulos visuales en humanos. *Revista de Neurología* 48: 129-133 (2009).
2. Rodríguez Ferrer JM, **Mancebo Azor R**, Domínguez Hidalgo IC, Sáez Moreno JA, Gutiérrez Zúñiga R, Miranda León MT. Modificación de la atención visual espacial encubierta en personas mayores: estudio de comparación con adultos jóvenes. *Revista de Psicogeriatría* 1: 195-200 (2009).
3. Rodríguez Ferrer JM, **Mancebo Azor R**, Domínguez Hidalgo IC, Sáez Moreno JA. La atención encubierta aumenta la detección de estímulos visuales en pacientes con retinosis pigmentaria. *Visión* 35: 28-31 (2009).
4. Rodríguez Ferrer JM, **Mancebo Azor R**, Sáez Moreno JA, Domínguez Hidalgo IC. La atención visual aumenta la percepción de estímulos en personas de edad avanzada y en pacientes con retinosis pigmentaria. *Ciencia Cognitiva* 4: 30-33 (2010).
5. Rodríguez Ferrer JM, **Mancebo Azor R**, Sáez Moreno JA, Domínguez Hidalgo IC. Enhancement of visual perception by covert attention in patients with retinitis pigmentosa. *FENS Abstr.* 5: 145.20 (2010).
6. **Mancebo Azor R**, Sáez Moreno JA, Domínguez Hidalgo IC, Rodríguez Ferrer JM. Quantitative and qualitative characteristics of visual evoked potentials in patients with retinitis pigmentosa. *FENS Abstr.* 5: 019.23 (2010).

Congresos

1. **Mancebo Azor R**, Sáez Moreno JA, Musumeci G, Domínguez Hidalgo IC, Rodríguez Ferrer JM. Efectos de estímulos visuales estructurados alternos sobre la amplitud y latencia de la onda P100 en humanos. XII Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia. Valencia, España: 5-9 septiembre (2007).

2. Rodríguez Ferrer JM, **Mancebo Azor R**, Domínguez Hidalgo IC, Sáez Moreno JA, Musumeci G. Efectos de la excentricidad y del contraste en la detección de estímulos visuales en humanos. XII Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia. Valencia, España: 5-9 septiembre (2007).
3. Rodríguez Ferrer JM, **Mancebo Azor R**, Domínguez Hidalgo IC, Sáez Moreno JA. Efectos de la atención en la detección de estímulos visuales en humanos. VII Reunión Científica sobre Atención. Granada, España: 23-25 abril (2009).
4. **Mancebo Azor R**, Sáez Moreno JA, Domínguez Hidalgo I, Rodríguez Ferrer JM. Prueba de detección de estímulos visuales. VII Reunión Científica sobre Atención. Granada, España: 23-25 abril (2009).
5. Rodríguez Ferrer JM, **Mancebo Azor R**, Domínguez Hidalgo IC, Sáez Moreno JA, Gutiérrez Zúñiga R. La atención encubierta mejora la detección de estímulos visuales en pacientes con retinosis pigmentaria. XIII Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia. Tarragona, España: 16-19 septiembre (2009).
6. **Mancebo Azor R**, Sáez Moreno JA, Domínguez Hidalgo IC, Rodríguez Ferrer JM. Potenciales evocados visuales en pacientes con retinosis pigmentaria. XIII Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia. Tarragona, España: 16-19 septiembre (2009).
7. Crespo I, Rapela B, Rodríguez EM, **Mancebo Azor R**, Rodríguez Ferrer JM. En la atención: ¿vale una imagen más que mil palabras? III Jornadas del Instituto de Neurociencias Federico Olóriz. Granada, España: 18 marzo (2010).
8. Gutiérrez R, Pugnairé MA, Canaval LF, **Mancebo Azor R**, Rodríguez Ferrer JM. La atención visual encubierta favorece la detección de los estímulos más excéntricos y de menor contraste en el envejecimiento. III Jornadas del Instituto de Neurociencias Federico Olóriz. Granada, España: 18 marzo (2010).
9. Rodríguez EM, Crespo I, Rapela B, **Mancebo Azor R**, Rodríguez Ferrer JM. Atención visual: influencia de la posición y distractores en estímulos visuales tipo stroop. III Jornadas del Instituto de Neurociencias Federico Olóriz. Granada, España: 18 marzo (2010).
10. Rodríguez Ferrer JM, **Mancebo Azor R**, Domínguez Hidalgo CI, Sáez Moreno JA. Estimulación visual en pacientes con retinosis pigmentaria: efectos beneficiosos de la atención visual. I Congreso Europeo en Discapacidad Visual. Valladolid, España: 22-24 octubre (2010).
11. Sáez Moreno JA, Domínguez Hidalgo IC, **Mancebo Azor R**, Rodríguez Ferrer JM. Functional and morphological study in patients with retinitis pigmentosa. FEPS Physiology Congress. Estambul, Turquía, 3-7 septiembre (2011).
12. **Mancebo Azor R**, Rodríguez Ferrer JM. EEG alpha rhythm in retinitis pigmentosa. XVI Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia. Granada, España, 23-25 septiembre (2015).

CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA

1. Ackman JB, Crair MC, 2014. Role of emergent neural activity in visual map development. *Curr Opin Neurobiol* 24:166-175
2. Adrian ED, Mathews BHC, 1934. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain* 57:355-385
3. Alemañy-Martorell J, Villar-Valdés R, 2003. *Oftalmología* 4ª ed., Editorial Ciencias Médicas
4. Alexander KR, Rajagopalan AS, Seiple W, Zemon VM, Fishman GA, 2005. Contrast response properties of magnocellular and parvocellular pathways in retinitis pigmentosa assessed by the visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:2967-2973
5. Altmann CR, Brivanlou AH, 2001. Neural patterning in the vertebrate embryo. *Int Rev Cytol* 203:447-482
6. American Clinical Neurophysiology Society, 2006a. Guideline 5: Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 23:107-110
7. American Clinical Neurophysiology Society, 2006b. Guideline 9A: Guidelines on evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 23:125-137
8. American Clinical Neurophysiology Society, 2006c. Guideline 9B: Guidelines on visual evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 23:138-156
9. Andriola MR, 1990. The role of the electroencephalogram in neurologic practice. *Semin Neurol* 10:156-165
10. Andréasson S, 2006. Developments in molecular genetics and electrophysiology in inherited retinal disorders. *Acta Ophthalmol Scand* 84:161-168
11. Apkarian PA, Nakayama K, Tyler CW, 1981. Binocularity in the human visual evoked potential: facilitation, summation and suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 51:32-48
12. Arcaro MJ, Kastner S, 2015. Topographic organization of areas V3 and V4 and its relation to supra-areal organization of the primate visual system. *Vis Neurosci* 32:E014
13. Arendt D, 2003. Evolution of eyes and photoreceptor cell types. *Int J Dev Biol* 47:563-571
14. Assawachananont J, Mandai M, Okamoto S, Yamada C, Eiraku M, Yonemura S, Sasai Y, Takahashi M, 2014. Transplantation of embryonic and induced pluripotent stem cell-derived 3D retinal sheets into retinal degenerative mice. *Stem Cell Reports* 2:662-674
15. Bailey IL, Lovie-Kitchin JE, 2013. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Res* 90:2-9
16. Banks MI, Uhlrich DJ, Smith PH, Krause BM, Manning KA, 2011. Descending projections from extrastriate visual cortex modulate responses of cells in primary auditory cortex. *Cereb Cortex* 21:2620-2638

17. Barraga NC, 1969. Learning efficiency in low vision. *J Am Optom Assoc* 40:807-810
18. Berger H, 1929. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 87:527-570
19. Berntson A, Smith RG, Taylor WR, 2004. Transmission of single photon signals through a binary synapse in the mammalian retina . *Vis Neurosci* 21:693-702
20. Birch DG, 2006. Retinitis pigmentosa. In: Heckenlively JR, Arden GB (eds.), *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision* 2nd ed. Cambridge: The MIT Press, pp. 781-794
21. Bishop GH , Clare MH, 1952. Relations between specifically evoked and spontaneous activity of optic cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 4:321-330
22. Blázquez Alisente JL, Paul Laprediza N, Muñoz Céspedes JM, 2004. Atención y funcionamiento ejecutivo en la rehabilitación neuropsicológica de los procesos visuoespaciales. *Rev Neurol* 38:487-495
23. Bovolenta P, Cisneros E, 2009. Retinitis pigmentosa: cone photoreceptors starving to death. *Nat Neurosci* 12:5-7
24. Boyd JD, Mavity-Hudson JA, Casagrande VA, 2000. The connections of layer 4 subdivisions in the primary visual cortex (V1) of the owl monkey. *Cereb Cortex* 10:644-662
25. Bribian A , Nocentini S, Llorens F, Gil V, Mire E, Reginensi D, Yoshida Y, Mann F, del Río JA, 2014. Sema3E/PlexinD1 regulates the migration of hem-derived Cajal-Retzius cells in developing cerebral cortex. *Nat Commun* 5:4265
26. Brigell M , Bach M, Barber C, Moskowitz A, Robson J, 2003. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol* 107:185-193
27. Brigell M , Kaufman DI, Bobak P, Beydoun A, 1994. The pattern visual evoked potential. A multicenter study using standardized techniques. *Doc Ophthalmol* 86:65-79
28. Caminos E , Vaquero CF, Martínez-Galan JR, 2015. Relationship between rat retinal degeneration and potassium channel KCNQ5 expression. *Exp Eye Res* 131:1-11
29. Campbell FW, Kulikowski JJ, 1972. The visual evoked potential as a function of contrast of a grating pattern. *J Physiol* 222:345-356
30. Casagrande VA, Boyd JD, 1996. The neural architecture of binocular vision. *Eye (Lond)* 10 (Pt 2):153-160
31. Celesia GG, DeMarco PJ Jr, 1994. Anatomy and physiology of the visual system. *J Clin Neurophysiol* 11:482-492
32. Charman WN, 2008. The eye in focus: accommodation and presbyopia. *Clin Exp Optom* 91:207-225
33. Chen CH, Fiecas M, Gutiérrez ED, Panizzon MS, Eyler LT, Vuoksimaa E, Thompson WK, Fennema-Notestine C, Hagler DJ Jr, Jernigan TL, Neale MC, Franz CE, Lyons MJ, Fischl B, Tsuang MT, Dale AM, Kremen WS, 2013. Genetic topography of brain morphology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:17089-17094

34. Choi DW, 1992. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 23:1261-1276
35. Chow AY, Chow VY, 1997. Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina. *Neurosci Lett* 225:13-16
36. Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R, 2004. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 122:460-469
37. Ciganek L , 1961. The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 13:165-172
38. Ciganek L , 1970. Binocular addition of the visually evoked response with different stimulus intensities in man. *Vision Res* 10:479-487
39. Cudeiro-Mazaira FJ, Rivadulla-Fernández JC, 2002. El tálamo: una puerta dinámica a la percepción. *Rev Neurol* 34:121-130
40. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Lax P, Pinilla I, 2014. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res* 43:17-75
41. Cunha F, 1949. The Ebers papyrus. *Am J Surg* 77:134-136
42. Dacey DM, 1999. Primate retina: cell types, circuits and color opponency. *Prog Retin Eye Res* 18:737-763
43. Daiger SP , Bowne SJ, Sullivan LS, 2007. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 125:151-158
44. Derrington AM, Krauskopf J, Lennie P, 1984. Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol* 357:241-265
45. Di Russo F, Martínez A, Sereno MI, Pitzalis S, Hillyard SA, 2002. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum Brain Mapp* 15:95-111
46. Di Russo F, Pitzalis S, Spitoni G, Aprile T, Patria F, Spinelli D, Hillyard SA, 2005. Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *Neuroimage* 24:874-886
47. di Summa A, Polo A, Tinazzi M, Zanette G, Bertolasi L, Bongiovanni LG, Fiaschi A, 1997. Binocular interaction in normal vision studied by pattern-reversal visual evoked potential (PR-VEPS). *Ital J Neurol Sci* 18:81-86
48. Donchin E, Heffley E, Hillyard SA, Loveless N, Maltzman I, Ohman A, Rosler F, Ruchkin D, Siddle D, 1984. Cognition and event-related potentials. II. The orienting reflex and P300. *Ann N Y Acad Sci* 425:39-57
49. Duckett S , Pearse AG, 1968. The cells of Cajal-Retzius in the developing human brain. *J Anat* 102:183-187
50. Dustman RE, Beck EC, 1969. The effects of maturation and aging on the wave form of visually evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26:2-11
51. Eastwood B, 1986. Alhazen, Leonardo, and the late-medieval speculation on the inversion of images in the eye. *Ann Sci* 43:413-446
52. Eastwood BS, 1969. Averroes' view of the retina--a reappraisal. *J Hist Med Allied Sci* 24:77-82

53. Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, Kawada M, Sakakura E, Okuda S, Sekiguchi K, Adachi T, Sasai Y, 2011. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature* 472:51-56
54. Fahle M, Bach M, 2006. Origin of the visual evoked potentials. In: Heckenlively JR, Arden GB (eds.), *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision* 2nd ed. Cambridge: The MIT Press, pp. 207-234
55. Farber DB , 1982. Proposed role of phosphoproteins in visual function. *Prog Brain Res* 56:435-445
56. Ferrari S , Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F, 2011. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Curr Genomics* 12:238-249
57. Fischer MH, 1932. Elektrobiologische Erscheinungen an der Hirnrinde. I. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 230:161-178
58. Fishman GA, 1978a. Retinitis pigmentosa. Genetic percentages. *Arch Ophthalmol* 96:822-826
59. Fishman GA, 1978b. Retinitis pigmentosa. Visual loss. *Arch Ophthalmol* 96:1185-1188
60. Foxe JJ, Simpson GV, 2002. Flow of activation from V1 to frontal cortex in humans. A framework for defining "early" visual processing. *Exp Brain Res* 142:139-150
61. Foxe JJ, Strugstad EC, Schatpour P, Molholm S, Pasiaka W, Schroeder CE, McCourt ME, 2008. Parvocellular and magnocellular contributions to the initial generators of the visual evoked potential: high-density electrical mapping of the "C1" component. *Brain Topogr* 21:11-21
62. Francois J, Stefens R, Derouck A, 1954. L'électro-rétino-encéphalographie dans la rétinopathie pigmentaire. *Ann Oculist* 187:908-937
63. Fuhrmann S, 2010. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Curr Top Dev Biol* 93:61-84
64. Fuhrmann S, Chow L, Reh TA, 2000. Molecular control of cell diversification in the vertebrate retina. *Results Probl Cell Differ* 31:69-91
65. Gahlot DK , Ahuja GK, 1982. Electroencephalography in retinitis pigmentosa. *Indian J Ophthalmol* 30:135-138
66. García-Albea E, 1999. La neurología en los papiros médicos faraónicos. *Rev Neurol* 28:430-433
67. García-Montalvo IA, Pelcastre-Luna E, Nelson-Mora J, Buentello-Volante B, Miranda-Duarte A, Zenteno JC, 2014. Mutational screening of FOXE3, GDF3, ATOH7, and ALDH1A3 in congenital ocular malformations. Possible contribution of the FOXE3 p.VAL201MET variant to the risk of severe eye malformations. *Ophthalmic Genet* 35:190-192
68. Gardner RL, 2001. The initial phase of embryonic patterning in mammals. *Int Rev Cytol* 203:233-290
69. Gastaut H , Regis H, 1965. Visually evoked potentials recorded transcranially in man. In: Proctor LD, Adey WR (eds.), *The analysis of central nervous system and cardiovascular data using computer methods*. Washington, DC: NASA, pp. 7-34
70. Geer I, Spafford MM, 1994. Effect of experimental scotoma size and shape on the binocular and monocular pattern visual evoked potential. *Doc Ophthalmol* 86:295-310

Bibliografía

71. Gillespie FD, Dohogne VZ, 1964. Electro-encephalograms in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 57:1045-1050
72. González F, Pérez R, 1998. Neural mechanisms underlying stereoscopic vision . *Prog Neurobiol* 55:191-224
73. González F, Pérez R, Justo MS, Ulibarrena C, 2001. Binocular interaction and sensitivity to horizontal disparity in visual cortex in the awake monkey. *Int J Neurosci* 107:147-160
74. Greene ND , Copp AJ, 2009. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. *Prenat Diagn* 29:303-311
75. Grover S, Fishman GA, Alexander KR, Anderson RJ, Derlacki DJ, 1996. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 103:1593-1600
76. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Alexander KR, Derlacki DJ, 1997. Rate of visual field loss in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 104:460-465
77. Gränse L, Ponjavic V, Andréasson S, 2004. Full-field ERG, multifocal ERG and multifocal VEP in patients with retinitis pigmentosa and residual central visual fields. *Acta Ophthalmol Scand* 82:701-706
78. Haak HL, Horstmannshoff HF, 2006. The anamnesis in antiquity; medical questions by Rufus Ephesius (1st to 2nd century AD). *Ned Tijdschr Geneesk* 150:2825-2829
79. Haas LF, 2003. Neurological stamp. Hans Berger (1873–1941), Richard Caton (1842–1926), and electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:9
80. Haim M, 2002. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1-34
81. Hale J, Harrad RA, McKee SP, Pettet MW, Norcia AM, 2005. A VEP measure of the binocular fusion of horizontal and vertical disparities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:1786-1790
82. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J, 1972. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1:982-985
83. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J, 1973. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* 4:661-664
84. Harding GF, Odom JV, Spileers W, Spekreijse H , 1996. Standard for visual evoked potentials 1995. The International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Vision Res* 36:3567-3572
85. Harding GFA, 1974. The visual evoked response. In: Roper-Hall MJ, Sautter H, Streiff EB (eds.), *Advances in Ophthalmology*. S. Karger: Basel, pp. 2-28
86. Harding GFA, 1991. Origin of visual evoked cortical potentials components. In: Heckenlively JR, Arden GB (eds.), *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., pp. 132-144
87. Harper DG , 2014. Bringing Accommodation Into Focus: The Several Discoveries of the Ciliary Muscle. *JAMA Ophthalmol* online:e1-e4
88. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP, 2006. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 368:1795-1809

89. Hartong DT, McGee TL, Sandberg MA, Berson EL, Asselbergs FW, van der Harst P, De Vivo I, Dryja TP, 2009. Search for a correlation between telomere length and severity of retinitis pigmentosa due to the dominant rhodopsin Pro23His mutation. *Mol Vis* 15:592-597
90. Hernández-González LC, López-Muñiz A, Junceda-Moreno J, Suárez-Suárez E, 2002. Primeros documentos históricos sobre la vía óptica. *Arch Soc Esp Oftalmol* 77:639-640
91. Heywood CA, Gadotti A, Cowey A, 1992. Cortical area V4 and its role in the perception of color. *J Neurosci* 12:4056-4065
92. Holder GE , 1978. The effects of chiasmal compression on the pattern visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45:278-280
93. Holder GE , 2001. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res* 20:531-561
94. Holder GE , Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG, 2010. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol* 121:1393-1409
95. Holopigian K, Shuwairi SM, Greenstein VC, Winn BJ, Zhang X, Carr RE, Hood DC , 2005. Multifocal visual evoked potentials to cone specific stimuli in patients with retinitis pigmentosa. *Vision Res* 45:3244-3252
96. Hood DC, 2000. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res* 19:607-646
97. Hood DC, Holopigian K, Greenstein V, Seiple W, Li J, Sutter EE, Carr RE, 1998. Assessment of local retinal function in patients with retinitis pigmentosa using the multi-focal ERG technique. *Vision Res* 38:163-179
98. Hood DC, Zhang X, 2000. Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol* 100:115-137
99. Hood DC, Zhang X, Greenstein VC, Kangovi S, Odel JG, Liebmann JM, Ritch R, 2000. An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1580-1587
100. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong RO, 2014. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res* 42:44-84
101. Hubel DH , Wiesel TN, 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 160:106-154
102. Humayun MS, Prince M, de Juan E Jr, Barron Y, Moskowitz M, Klock IB, Milam AH, 1999. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:143-148
103. Ikeda H, Nishijo H, Miyamoto K, Tamura R, Endo S, Ono T, 1998. Generators of visual evoked potentials investigated by dipole tracing in the human occipital cortex. *Neuroscience* 84:723-739
104. Izumi Y, Shimamoto K, Benz AM, Hammerman SB, Olney JW, Zorumski CF, 2002. Glutamate transporters and retinal excitotoxicity. *Glia* 39:58-68
105. Jaeger W , 1986. Johannes Kepler's contributions to ophthalmologic optics. *Klin Monbl Augenheilkd* 188:163-166

106. Janaky M , Palfy A, Horvath G, Tuboly G, Benedek G, 2008. Pattern-reversal electroretinograms and visual evoked potentials in retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 117:27-36
107. Jayakody SA, González-Cordero A, Ali RR, Pearson RA, 2015. Cellular strategies for retinal repair by photoreceptor replacement. *Prog Retin Eye Res* 46:31-66
108. Jones BW , Marc RE, 2005. Retinal remodeling during retinal degeneration. *Exp Eye Res* 81:123-137
109. Justino L, Kergoat H, Kergoat MJ, 2001. Changes in the retinocortical evoked potentials in subjects 75 years of age and older. *Clin Neurophysiol* 112:1343-1348
110. Kaas JH, Collins CE, 2001. The organization of sensory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 11:498-504
111. Kaplan E , Shapley RM, 1986. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:2755-2757
112. Katsumi O, Mehta MC, Larson-Park EW, Skladzien CJ, Hirose T, 1994. Pattern reversal visual evoked response and Snellen visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232:272-278
113. Khazipov R, Luhmann HJ, 2006. Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends Neurosci* 29:414-418
114. Koelbing HM, 1972. Averroes' concepts of ocular function--another view. *J Hist Med Allied Sci* 27:207-213
115. Koelbing HM, 1988. The history of color theories. *Klin Monbl Augenheilkd* 192:176-182
116. Koelbing HM, 1990. Felix Platter (1536-1614) as ophthalmologist. *Gesnerus* 47 Pt 1:21-30
117. Kolster H, Peeters R, Orban GA, 2010. The retinotopic organization of the human middle temporal area MT/V5 and its cortical neighbors. *J Neurosci* 30:9801-9820
118. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA, 2003. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr* 23:171-201
119. Kuffler SW, 1953. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol* 16:37-68
120. Kurita-Tashima S, Tobimatsu S, Nakayama-Hiromatsu M, Kato M, 1991. Effect of check size on the pattern reversal visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80:161-166
121. Lee J, Williford T, Maunsell JH, 2007. Spatial attention and the latency of neuronal responses in macaque area V4. *J Neurosci* 27:9632-9637
122. Lesny I, 1962. Electroencephalographic studies on retinitis pigmentosa with special reference to slow waves inhibited by opened eyes. *Cesk Oftalmol* 18:118-127
123. Liu CS, Bryan RN, Miki A, Woo JH, Liu GT, Elliott MA, 2006. Magnocellular and parvocellular visual pathways have different blood oxygen level-dependent signal time courses in human primary visual cortex. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:1628-1634
124. Livingstone M, Hubel D, 1988. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240:740-749

125. López-Bendito G, Sánchez-Alcañiz JA, Pla R, Borrell V, Picó E, Valdeolmillos M, Marín O, 2008. Chemokine signaling controls intracortical migration and final distribution of GABAergic interneurons. *J Neurosci* 28:1613-1624
126. Maffei L, Galli-Resta L, 1990. Correlation in the discharges of neighboring rat retinal ganglion cells during prenatal life. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:2861-2864
127. Mancebo-Azor R, Sáez-Moreno JA, Domínguez-Hidalgo I, Luna-Del Castillo JD, Rodríguez-Ferrer JM, 2009. Efectos del contraste, excentricidad y posición en la detección de estímulos visuales en humanos. *Rev Neurol* 48:129-133
128. Marc RE, Jones BW, Anderson JR, Kinard K, Marshak DW, Wilson JH, Wensel T, Lucas RJ, 2007. Neural reprogramming in retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3364-3371
129. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Strettoi E, 2003. Neural remodeling in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 22:607-655
130. Marín-Padilla M, 1999. Desarrollo de la corteza cerebral humana: teoría citoarquitectónica. *Rev Neurol* 29:208-216
131. Mark HH, 2009. Volcher Coiter on the eye. *Eye (Lond)* 23:1629-1632
132. Marmor MF, 1991. Visual acuity and field loss in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 109:13-14
133. Martínez-Morales JR, Rodrigo I, Bovolenta P, 2004. Eye development: a view from the retina pigmented epithelium. *Bioessays* 26:766-777
134. Meister M, Wong RO, Baylor DA, Shatz CJ, 1991. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. *Science* 252:939-943
135. Murphy PC, Duckett SG, Sillito AM, 1999. Feedback connections to the lateral geniculate nucleus and cortical response properties. *Science* 286:1552-1554
136. Nakamura M, Kakigi R, Okusa T, Hoshiyama M, Watanabe K, 2000. Effects of check size on pattern reversal visual evoked magnetic field and potential. *Brain Res* 872:77-86
137. Nataraj K, Turrigiano G, 2011. Regional and temporal specificity of intrinsic plasticity mechanisms in rodent primary visual cortex. *J Neurosci* 31:17932-17940
138. Newman NM, Stevens RA, Heckenlively JR, 1987. Nerve fibre layer loss in diseases of the outer retinal layer. *Br J Ophthalmol* 71:21-26
139. Noesselt T, Hillyard SA, Woldorff MG, Schoenfeld A, Hagner T, Jancke L, Tempelmann C, Hinrichs H, Heinze HJ, 2002. Delayed striate cortical activation during spatial attention. *Neuron* 35:575-587
140. Novak GP, Wiznitzer M, Kurtzberg D, Giesser BS, Vaughan HG Jr, 1988. The utility of visual evoked potentials using hemifield stimulation and several check sizes in the evaluation of suspected multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71:1-9
141. Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, Holder GE, Vaegan, 2004. Visual evoked potentials standard (2004). *Doc Ophthalmol* 108:115-123

Bibliografía

142. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, Vaegan, 2010. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol* 120:111-119
143. Ohzawa I, DeAngelis GC, Freeman RD, 1997. Encoding of binocular disparity by complex cells in the cat's visual cortex. *J Neurophysiol* 77:2879-2909
144. Olney JW , 2003. Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Pharmacol* 3:101-109
145. Op de Beeck HP, Haushofer J, Kanwisher NG, 2008. Interpreting fMRI data: maps, modules and dimensions. *Nat Rev Neurosci* 9:123-135
146. Palop Larrea V, Martinez-Mir I, 2008. Cefalea, retinosis pigmentaria y vitamina A . *Aten Primaria* 40:532-533
147. Papathanasopoulos PG, Papakostopoulos D, 1994. Pattern reversal visual evoked potentials in retinitis pigmentosa. *Int J Psychophysiol* 16:245-250
148. Paranhos FR, Katsum O, Arai M, Nehemy MB, Hirose T, 1999. Pattern reversal visual evoked response in retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 96:321-331
149. Passingham RE, Stephan KE, Kotter R, 2002. The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nat Rev Neurosci* 3:606-616
150. Pearson RA, Barber AC, Rizzi M, Hippert C, Xue T, West EL, Duran Y, Smith AJ, Chuang JZ, Azam SA, Luhmann UF, Benucci A, Sung CH, Bainbridge JW, Carandini M, Yau KW, Sowden JC, Ali RR, 2012. Restoration of vision after transplantation of photoreceptors. *Nature* 485:99-103
151. Pearson RA, Hippert C, Graca AB, Barber AC, 2014. Photoreceptor replacement therapy: challenges presented by the diseased recipient retinal environment. *Vis Neurosci* 31:333-344
152. Penne A, Baraldi P, Fonda S, Ferrari F, 1987. Incremental binocular amplitude of the pattern visual evoked potential during the first five months of life: electrophysiological evidence of the development of binocularity. *Doc Ophthalmol* 65:15-23
153. Phelan JK, Bok D, 2000. A brief review of retinitis pigmentosa and the identified retinitis pigmentosa genes. *Mol Vis* 6:116-124
154. Plaza-Rivas F, 2008. Historia de la nomenclatura de los nervios craneales. *Rev Soc Venez Hist Med* 57:7-16
155. Poggio GE, 1995. Mechanisms of stereopsis in monkey visual cortex. *Cereb Cortex* 5:193-204
156. Pomares E, Riera M, Permanyer J, Méndez P, Castro-Navarro J, Andrés-Gutiérrez A, Marfany G, González-Duarte R, 2010. Comprehensive SNP-chip for retinitis pigmentosa-Leber congenital amaurosis diagnosis: new mutations and detection of mutational founder effects. *Eur J Hum Genet* 18:118-124
157. Puell-Marín MC, 2006. *Óptica fisiológica: el sistema óptico del ojo y la visión binocular*, Editorial Complutense S. A.
158. Punzo C, Kornacker K, Cepko CL, 2009. Stimulation of the insulin/mTOR pathway delays cone death in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Nat Neurosci* 12:44-52

159. Ramón y Cajal S, 1898. Estructura del quiasma óptico y teoría general de los entrecruzamientos de las vías nerviosas. *Revista trimestral micrográfica* 3:15-65
160. Ramón y Cajal S, 1907. Structure et connexions des neurones (Conférence Nobel faite a Stockholm le 12 Décembre 1906). *Nordiskt Medicinskt Arkiv* 40:1-28
161. Rangaswamy NV, Patel HM, Locke KG, Hood DC, Birch DG, 2010. A comparison of visual field sensitivity to photoreceptor thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:4213-4219
162. Rayapudi S, Schwartz SG, Wang X, Chavis P, 2013. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD008428
163. Read J, 2005. Early computational processing in binocular vision and depth perception. *Prog Biophys Mol Biol* 87:77-108
164. Recasén Linares A, Pérez Abalo MC, Guilarte Téllez J, 2001. Normativa para la realización e interpretación de potenciales evocados visuales en edades pediátricas. *Rev Neurol* 33:1112-1116
165. Rembold M, Loosli F, Adams RJ, Wittbrodt J, 2006. Individual cell migration serves as the driving force for optic vesicle evagination. *Science* 313:1130-1134
166. Rimmer S, Iragui V, Klauber MR, Katz B, 1989. Retinocortical time exhibits spatial selectivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:2045-2049
167. Robson AG, El-Amir A, Bailey C, Egan CA, Fitzke FW, Webster AR, Bird AC, Holder GE, 2003. Pattern ERG correlates of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:3544-3550
168. Rodríguez-Ferrer JM, Mancebo-Azor R, Domínguez-Hidalgo CI, Sáez-Moreno JA, Gutiérrez-Zúñiga R, Miranda-León MT, 2009. Modificación de la atención visual espacial encubierta en personas mayores: estudio de comparación con adultos jóvenes. *Rev SEPG* 1:195-200
169. Rodríguez-Ferrer JM, Sáez-Moreno JA, Rodríguez-Hurtado FJ, 2014. Retinopatía por hidroxiclороquina: nuevas evidencias y recomendaciones. *Actual Med* 99:86-92
170. Rosner F, 1974. Ophthalmology in medical aphorisms of Moses Maimonides. *N Y State J Med* 74:699-703
171. Sáez-Moreno JA, Gutiérrez-Zúñiga R, Canaval-Parra LF, Domínguez-Hidalgo IC, Rodríguez-Ferrer JM, 2012. Localización mediante electrorretinografía multifocal de las áreas retinianas alteradas en la retinosis pigmentaria. *Actual Med* 97:13-19
172. Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, Greenburg RJ, Marsh MJ, Klock IB, Milam AH, 1997. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* 115:511-515
173. Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, García-Sánchez J, 2013. Patología ocular en la obra de Leonardo da Vinci (II). Estudios anatómicos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 88:e5-e7
174. Sarnat HB, 1999. Cómo construir un tubo neural: la genética molecular del desarrollo neuroembriológico. *Rev Neurol* 28:110-116

175. Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Morosan P, Eickhoff SB, Kowalski T, de Vos K, Amunts K, Zilles K, 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat Embryol (Berl)* 210:373-386
176. Shapley R, Reid RC, Kaplan E, 1991. Receptive fields of P and M cells in the monkey retina and their photoreceptor inputs. *Neurosci Res Suppl* 15:S199-211
177. Sharma RK, Ehinger B, 1999. Management of hereditary retinal degenerations: present status and future directions. *Surv Ophthalmol* 43:427-444
178. Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS, 2009. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry* 80:384-401
179. Silveira LC, Saito CA, Lee BB, Kremers J, da Silva Filho M, Kilavik BE, Yamada ES, Perry VH, 2004. Morphology and physiology of primate M- and P-cells. *Prog Brain Res* 144:21-46
180. Skrandies W, 2001. The processing of stereoscopic information in human visual cortex: psychophysical and electrophysiological evidence. *Clin Electroencephalogr* 32:152-159
181. Slotnick SD, Klein SA, Carney T, Sutter E, Dastmalchi S, 1999. Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clin Neurophysiol* 110:1793-1800
182. Small JG, Desmarais GM, 1966. The familial occurrence of retinitis pigmentosa, mental disorders and EEG abnormalities. *Am J Psychiatry* 122:1286-1289
183. Smith WC, 2006. Phototransduction and photoreceptor physiology. In: Heckenlively JR, Arden GB (eds.), *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision* 2nd ed. Cambridge: The MIT Press, pp. 65-77
184. Snead MP, Rubinstein MP, Jacobs PM, 1992. The optics of fundus examination. *Surv Ophthalmol* 36:439-445
185. Spehlmann R, 1965. The averaged electrical responses to diffuse and to patterned light in the human. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 19:560-569
186. Spehlmann R, 1985. Evoked potentials. In: Anonymous Evoked potential primer: visual, auditory and somatosensory evoked potentials in clinical diagnosis. Boston: Butterworth Publishers, pp. 6-78
187. Spemann H, Mangold H, 2001. Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from a different species. 1923. *Int J Dev Biol* 45:13-38
188. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan E Jr, Milam AH, 1992. Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 110:1634-1639
189. Stronks HC, Dagnelie G, 2014. The functional performance of the Argus II retinal prosthesis. *Expert Rev Med Devices* 11:23-30
190. Tanabe S, Doi T, Umeda K, Fujita I, 2005. Disparity-tuning characteristics of neuronal responses to dynamic random-dot stereograms in macaque visual area V4. *J Neurophysiol* 94:2683-2699
191. Tanaka T, Yokoi T, Tamalu F, Watanabe S, Nishina S, Azuma N, 2015. Generation of retinal ganglion cells with functional axons from human induced pluripotent stem cells. *Sci Rep* 5:8344

192. Teijeira JM, Montes C, Díaz E, González-Barón S, 1998. Potenciales evocados visuales (PEV). Perspectivas actuales. *Rev Neurol* 26:451-458
193. Tobimatsu S, Celesia GG, 2006. Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 117:1414-1433
194. Towle VL, Cakmur R, Cao Y, Brigell M, Parmeggiani L, 1995. Locating VEP equivalent dipoles in magnetic resonance images. *Int J Neurosci* 80:105-116
195. Uclés Moreno P, 2003. Taller de electroretinografía y potenciales evocados visuales. *Rev Neurol* 36:391-394
196. Ugarte M, Osborne NN, Brown LA, Bishop PN, 2013. Iron, zinc, and copper in retinal physiology and disease. *Surv Ophthalmol* 58:585-609
197. Uhlhaas PJ, Roux F, Rodríguez E, Rotarska-Jagiela A, Singer W, 2010. Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci* 14:72-80
198. Valdés-Valdés A, Pérez-Nuñez HM, García-Rodríguez RE, López Gutiérrez A, 2010a. Primeras tres semanas de desarrollo. In: Peraza Rodríguez G (ed.), *Embriología humana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 23-44
199. Valdés-Valdés A, Pérez-Nuñez HM, García-Rodríguez RE, López Gutiérrez A, 2010b. Periodo embrionario. In: Peraza Rodríguez G (ed.), *Embriología humana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 45-54
200. Valdés-Valdés A, Pérez-Nuñez HM, García-Rodríguez RE, López Gutiérrez A, 2010c. Sistema nervioso. In: Peraza Rodríguez G (ed.), *Embriología humana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 213-244
201. Valdés-Valdés A, Pérez-Nuñez HM, García-Rodríguez RE, López Gutiérrez A, 2010d. Órganos de los sentidos especiales. In: Peraza Rodríguez G (ed.), *Embriología humana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 245-258
202. Van Essen DC, 2005. Corticocortical and thalamocortical information flow in the primate visual system. *Prog Brain Res* 149:173-185
203. Van Essen DC, Newsome WT, Maunsell JH, Bixby JL, 1986. The projections from striate cortex (V1) to areas V2 and V3 in the macaque monkey: asymmetries, areal boundaries, and patchy connections. *J Comp Neurol* 244:451-480
204. Van Horn SC, Erisir A, Sherman SM, 2000. Relative distribution of synapses in the A-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 416:509-520
205. Veltel S, Gasper R, Eisenacher E, Wittinghofer A, 2008. The retinitis pigmentosa 2 gene product is a GTPase-activating protein for Arf-like 3. *Nat Struct Mol Biol* 15:373-380
206. Venters SJ, Mikawa T, Hyer J, 2015. Early divergence of central and peripheral neural retina precursors during vertebrate eye development. *Dev Dyn* 244:266-276
207. Viqueira-Pérez V, Martínez-Verdú FM, de Fez-Saiz D, 2004. Óptica fisiológica: modelo paraxial y compensación óptica del ojo, Publicaciones de la Universidad de Alicante
208. Wang L, Mruczek RE, Arcaro MJ, Kastner S, 2015. Probabilistic Maps of Visual Topography in Human Cortex. *Cereb Cortex* 25:3911-3931

Bibliografia

209. Weitz CJ , Miyake Y, Shinzato K, Montag E, Zrenner E, Went LN, Nathans J, 1992. Human tritanopia associated with two amino acid substitutions in the blue-sensitive opsin. *Am J Hum Genet* 50:498-507
210. White EL , Hersch SM, 1982. A quantitative study of thalamocortical and other synapses involving the apical dendrites of corticothalamic projection cells in mouse Sml cortex. *J Neurocytol* 11:137-157
211. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Chan A, Drexler W, Schuman JS, Reichel E, Duker JS, 2006. Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. *Am J Ophthalmol* 142:945-952
212. Yamaguchi Y, Miura M, 2013. How to form and close the brain: insight into the mechanism of cranial neural tube closure in mammals. *Cell Mol Life Sci* 70:3171-3186
213. Zemon V, Gordon J, 2006. Luminance-contrast mechanisms in humans: visual evoked potentials and a nonlinear model. *Vision Res* 46:4163-4180
214. Zhang Y, Lipton P, 1999. Cytosolic Ca²⁺ changes during in vitro ischemia in rat hippocampal slices: major roles for glutamate and Na⁺-dependent Ca²⁺ release from mitochondria. *J Neurosci* 19:3307-3315
215. Zilles K , Amunts K, 2009. Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 22:331-339