

# SENSIBILIDAD AL CONTRASTE EN PACIENTES CON GLAUCOMA TEMPRANO: EFECTOS DEL NIVEL DE ILUMINACIÓN Y LA EXCENTRICIDAD.

## CONTRAST SENSITIVITY IN EARLY GLAUCOMA: EFFECTS OF LIGHTING LEVEL AND ECCENTRICITY.

M.C. Tripolone<sup>a,b</sup>, L. Issolio<sup>a,b</sup>, B. Silva<sup>a</sup>, C. Paz Filgueira<sup>a,c</sup>, D. Perez<sup>d</sup>, P. Barrionuevo<sup>a</sup>, \*

a Instituto de Investigación en Luz, Ambiente y Visión - CONICET - Universidad Nacional de Tucumán. Av. Independencia 1800 – (T4002BLR) San Miguel de Tucumán – Tucumán - Argentina

b Departamento de Luminotecnia, Luz y Visión, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnología, Universidad Nacional de Tucumán. Av. Independencia 1800 – (T4002BLR) San Miguel de Tucumán – Tucumán - Argentina

c Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Illinois at Chicago. 1905 W. Taylor St. – (60612) Chicago – Illinois – Estados Unidos

d Cátedra de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán. Av. Benjamín Aráoz 800 – San Miguel de Tucumán – Tucumán - Argentina

Recibido: 27/02/18; aceptado: 22/05/18

Siendo el glaucoma una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial, es de importancia contar con herramientas que permitan la detección en sus primeros estadios. En este trabajo se explora la capacidad de la sensibilidad al contraste (SC) para detectar tempranamente el glaucoma de ángulo abierto. Para ello se midió la SC en pacientes con glaucoma leve, en dos rangos de edad (20- 49 y 50-69 años) y para dos niveles de iluminación. Se realizaron medidas foveales en el nivel fotópico (70 cd/m<sup>2</sup>) para frecuencias espaciales de 4 c/g y 8 c/g, encontrándose una disminución significativa de la SC de los pacientes respecto al grupo control (p<0,05) para 4 c/g, en ambos rangos etarios. En el nivel mesópico (0,5 cd/m<sup>2</sup>) se realizaron medidas foveales para 4 c/g, y extrafoveales (8° de excentricidad retiniana) para 2 c/g. En este nivel se encontró una disminución significativa de SC (p<0.05) en el grupo de 50 a 69 años para las medidas foveales. En determinadas condiciones la medida de SC puede ser útil para la detección el glaucoma en sus estadios tempranos.

*Palabras clave: glaucoma, sensibilidad al contraste, detección temprana.*

Since glaucoma is one of the worldwide leading causes of irreversible blindness, is important to develop tools for early detection. In this work, we explored the ability of the contrast sensitivity (CS) to early detect open-angle glaucoma. We measured CS in patients with mild glaucoma, at two age ranges (20-49 and 50-69 y.o.) and for two light levels. Foveal measurements were carried out at photopic level (70 cd/m<sup>2</sup>) for 4 c/d and 8 c/d; a significant reduction of the CS in patients respect to the control group (p < 0.05) was found at 4 c/d, for both age ranges. At mesopic light level (0.5 cd/m<sup>2</sup>) foveal measurements were conducted for 4 c/d and extrafoveal (retinal eccentricity: 8°) for 2 c/d. At this light level, a significant reduction of CS (p < 0.05) was found for the oldest group with foveal conditions. In certain conditions, the measurement of CS could be useful for glaucoma detection at early stage.

*Keywords: glaucoma, contrast sensitivity, early detection.*

### I. INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una de las mayores causas de ceguera irreversible a nivel mundial [1]. De los diferentes tipos de glaucoma el más común es el glaucoma de ángulo abierto que se caracteriza por producir daño progresivo, gradual e irreversible de células ganglionares con la consiguiente pérdida del campo visual de la persona afectada. Se ha reportado que una gran proporción de los casos de glaucoma no están diagnosticados o son detectados solamente después de que el daño neuronal causado es sustancial y la pérdida irreversible de la visión ya ha ocurrido [2]. El

mayor factor de riesgo es una elevada presión intraocular [3]. El estudio de campimetría (SAP-Standard Automated Perimetry) es una de las principales medidas que permite la evaluación del campo visual de un sujeto con glaucoma. Sin embargo, antes de que se evidencien anomalías en la función visual mediante la campimetría, entre un 30% y un 50% de células ganglionares pueden verse afectadas [4]. Por lo tanto, es importante contar con herramientas que permitan la detección en sus primeros estadios.

La Sensibilidad al Contraste (SC) es una herramienta útil para la caracterización de la visión espacial del sistema visual humano [1], y se define como la inversa

\* [pbarrionuevo@herrera.unt.edu.ar](mailto:pbarrionuevo@herrera.unt.edu.ar)

del mínimo contraste umbral que una persona detecta en un patrón de tamaño variable. Depende de diversos factores, entre los que se pueden nombrar: el nivel de iluminación, la excentricidad retiniana (región de la retina estimulada) y la edad del sujeto [5].

La retina humana contiene dos tipos de fotorreceptores para la función visual: conos y bastones, que presentan diferencias funcionales y de distribución a lo largo de la retina, permitiendo al sistema visual operar en un amplio rango de iluminación [6]. En el nivel fotópico (altas luminancias) la visión es mediada por los conos, los cuales se ubican en la región central de la retina, llamada fovea. A muy bajos niveles de iluminación, en el nivel escotópico, la visión es dominada por los bastones, que se encuentran distribuidos en la retina periférica (región extrafoveal). La transición entre ambos se da en el nivel mesópico, que abarca luminancias entre 0,001 a 10 cd/m<sup>2</sup> aproximadamente, donde intervienen tanto los conos como los bastones [7]. Además, en la zona central de la fovea, cada célula ganglionar recibe la información de un solo cono, mientras que en la periferia, las señales de varios fotorreceptores convergen en una célula ganglionar por diferentes caminos retinianos, siendo más directos en la fovea que en la periferia [8].

Existen varios estudios que demostraron la potencialidad de la SC en el estudio de glaucoma en diferentes niveles de iluminación [9,10]. Lahav y colegas, encuentran diferencias significativas de SC foveal entre pacientes con glaucoma y sujetos sanos, tanto en el nivel fotópico como en el nivel mesópico.

Este trabajo se propone la medida de la SC como herramienta en la detección temprana de glaucoma. Para ello se realizaron medidas en pacientes con glaucoma leve, en fotópico y en mesópico. Debido a que en este último nivel intervienen ambos tipos de fotorreceptores, se realizaron medidas foveales y a 8° de excentricidad temporal, donde la densidad de bastones es aproximadamente 10 veces mayor que la de los conos [8]. Además, la edad es otro factor que se consideró en la valoración de la SC, puesto que condiciones normales de envejecimiento de las células provoca una disminución de la SC en sujetos mayores [11,12].

## II. MÉTODOS

### Participantes

Se examinaron 23 ojos de 17 pacientes con glaucoma entre 16 a 66 años de edad (grupo glaucoma) y 26 ojos de 26 sujetos entre 28 a 75 años sin patologías o afecciones visuales (grupo control mesópico). Los pacientes fueron reclutados en la Cátedra de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán, donde se realizó una completa examinación ocular que incluyó estudios de campimetría, retinografía, agudeza visual (AV) y presión intraocular (PIO). El criterio de inclusión para ambos grupos consistió en una AV mayor o igual 7/10.

A partir de la campimetría se obtiene el índice perimétrico *Desviación Media* (Mean Deviation o MD).

El valor de MD es la media aritmética de las diferencias de las sensibilidades de cada punto con respecto al valor normal, es decir el promedio de todos los desvíos locales. Este parámetro es el más relacionado con el daño global del campo visual y la severidad del glaucoma está típicamente categorizada según el valor tomado por el parámetro MD y su pertenencia a uno de los siguientes rangos: leve (MD < 5dB), moderado (5dB < MD < 10dB) y severo (MD > 10dB) [9].

Para este estudio se seleccionaron aquellos pacientes con glaucoma leve y se excluyeron todos aquellos pacientes con otras patologías oculares.

### Procedimiento

Se midió sensibilidad al Contraste (SC) en pacientes con glaucoma leve en dos niveles de adaptación a la luz: fotópico y mesópico. Para ello se usó un equipo FVC100 (Tecnovinc) que cuenta con curvas de normalidad fotópicas por rango de edad [13]. Se accedió a los datos individuales de este nivel y con ellos se conformó el grupo control fotópico con 62 ojos en el rango de 20 a 49 años de edad (jóvenes) y 39 ojos de 50 a 69 años (adultos mayores). A fin de contar con datos normales en el nivel mesópico, se realizaron medidas en ese nivel con el mismo equipo en sujetos sanos (grupo control mesópico).

Se realizaron medidas monoculares, con corrección refractiva en los casos que fue necesaria, y pupila natural, tapando el ojo no testeado.

En el nivel fotópico se fijó una luminancia media de 70 cd/m<sup>2</sup>. En este nivel se determinó la SC con visión foveal para las frecuencias espaciales de 4 y 8 ciclos por grado (c/g).

Para establecer el nivel mesópico se colocó un filtro neutro frente al monitor para alcanzar una luminancia media de 0,5 cd/m<sup>2</sup>. En este nivel se realizaron medidas foveales para 4 c/g y extrafoveales para 2 c/g, debido a la menor resolución en la periferia de la retina con respecto a la fovea [14]. Para las últimas se utilizó un punto de fijación foveal, como se muestra en la figura 1, quedando el estímulo visual a una excentricidad temporal de 8° (Fig. 1.A).

### Equipamiento

El equipo FVC100 es un sistema computarizado de medida de SC que consiste en un generador de estímulos visuales monocromáticos (PC adaptada) y un monitor donde son presentados los estímulos generados.

El sistema utiliza como estímulo redes sinusoidales de diferentes frecuencias espaciales (entre 1 a 24 c/g), las cuales se presentan con su contraste nominal durante 500 ms. El contraste de las redes se modula temporalmente por rampas ascendente y descendente de 250 ms y espacialmente por una función Gaussiana (generando un *patch* de Gabor), así el estímulo se presenta de manera gradual.

Cada *patch* tiene forma circular con un tamaño de 4° de ángulo visual y se presentan al observador en el centro de un monitor de tubos de rayos catódicos de 17 pulgadas, con una resolución espacial de 1024 x 768 pixeles (Fig. 1.B).

Para la determinación del contraste umbral, el equipo usa un método psicofísico adaptativo basado en QUEST [15]. Este método determina el contraste del siguiente estímulo mediante una estimación Bayesiana del umbral, tomando en cuenta las respuestas anteriores del observador. Se presenta una cantidad de estímulos previamente establecida y la SC medida es la correspondiente al último contraste de la serie. Para cada frecuencia, la medida comienza con estímulos de contraste supra-umbrales y va disminuyendo hacia valores cercanos al umbral (puede verse un ejemplo en Fig. 1.C).

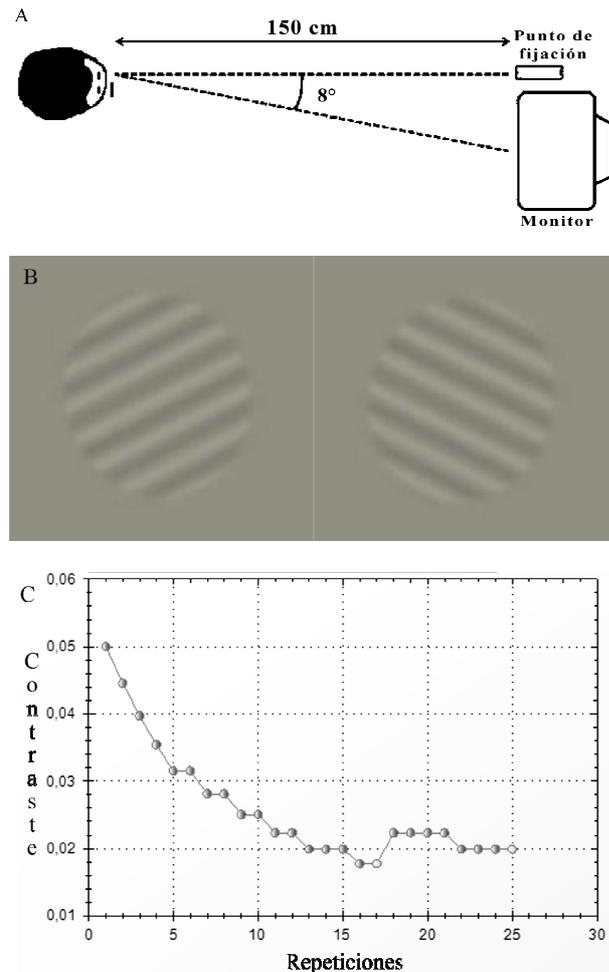


Figura 1. A. Configuración Experimental. B. Orientación del estímulo sinusoidal: izquierda y derecha respectivamente. C. Gráfica dinámica de aciertos mediante método adaptativo basado en QUEST.

### Tarea Visual

La tarea visual fue de discriminación mediante el método de elección forzada de dos alternativas. Cada estímulo se presenta con una de dos posibles orientaciones (Fig.1.B): izquierda o derecha (inclinación respecto de la horizontal de  $7^\circ$  y  $-7^\circ$  respectivamente) de manera aleatoria, mientras que el observador debe elegir una respuesta según la orientación del estímulo percibido, utilizando un pulsador para ingresar su respuesta al sistema.

En las medidas en el mesópico, se adaptó al sujeto a este nivel de iluminación durante 3 minutos previos a la medida.

## III. RESULTADOS

### Campo Visual: MD

Con el fin de evaluar la SC como herramienta de detección temprana de glaucoma, se seleccionaron aquellos pacientes con glaucoma leve (temprano), de acuerdo con la clasificación según el valor de MD obtenido a partir del estudio del campo visual (Fig.2).

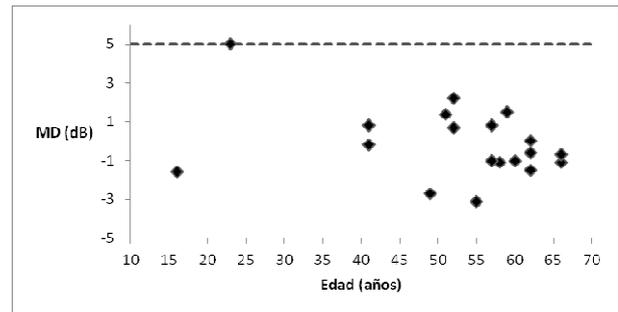


Figura 2. Gráfica de MD en función de la Edad del grupo de pacientes con glaucoma.

Se observa que todos los participantes pertenecen al estadio de glaucoma leve según los límites detallados anteriormente ( $MD < 5dB$ ).

### Sensibilidad al Contraste en el Fotópico

En las gráficas de la figura 3 se representa la SC promedio del grupo glaucoma y del grupo control en el nivel fotópico por rango de edad, para las frecuencias de 4 c/g y 8 c/g, ambas foveales.

A partir de un análisis estadístico de la varianza (ANOVA), se obtiene que la SC fotópica para 4 c/g de pacientes con glaucoma leve se encuentra disminuida con respecto al grupo control en el rango de 20-49 años ( $F(1,67)=4.91$   $p < 0.05$ ) y de 50-69 años ( $F(1,53)=4.38$   $p < 0.05$ ) (Fig. 3A). No obstante, para 8 c/g no se presentan diferencias significativas (20-49 años:  $F(1,67)=0.45$   $p > 0.05$ ; 50-69 años:  $F(1,53)=0.64$   $p > 0.05$ ) entre el grupo glaucoma y el grupo control, en ambos rangos de edades (Fig. 3B).

### Sensibilidad al Contraste en el Mesópico

Los resultados obtenidos en el nivel mesópico se observan en la gráfica de la figura 4, donde se representa la SC promedio del grupo glaucoma y del grupo control para cada grupo etario obtenida en las condiciones foveal (4 c/g) y extrafoveal (2 c/g).

Mediante un análisis estadístico de la varianza (ANOVA) se encuentra una disminución significativa de la SC foveal (Fig. 4.A) de pacientes con glaucoma leve respecto al grupo control en el rango de 50 a 69 años ( $F(1,27)=6.45$   $p < 0.05$ ), no así en el grupo de 20-49 años ( $F(1,18)=0.10$   $p > 0.05$ ). Sin embargo, no se presenta diferencia significativa para la condición extrafoveal (20-49 años:  $F(1,19)=0.50$   $p > 0.05$ ; 50-69 años:  $F(1,27)=0.001$   $p > 0.05$ ) (Fig. 4.B).

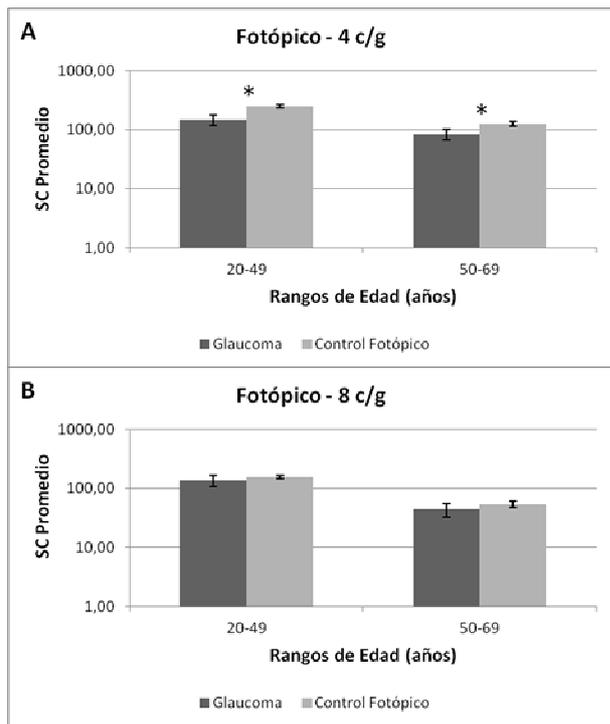


Figura 3. SC Promedio del grupo glaucoma y del grupo control en el nivel fotópico por rango de edad, para 4 c/g (A) y para 8 c/g (B).

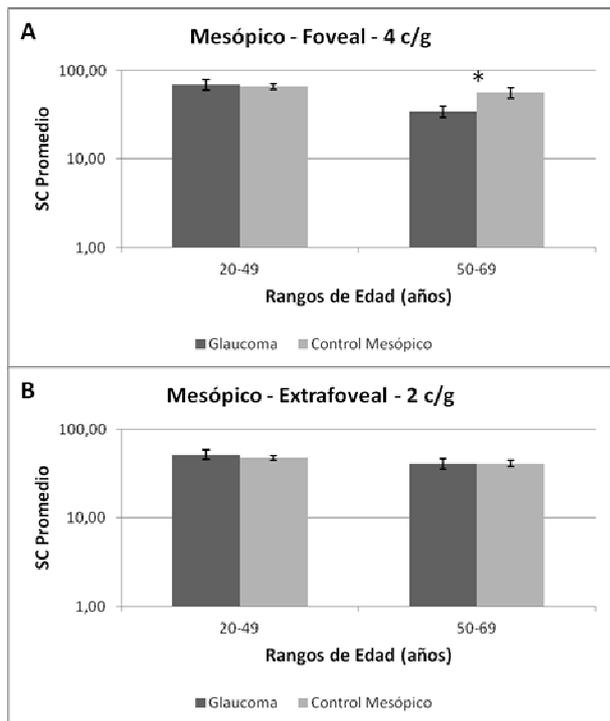


Figura 4. SC promedio del grupo glaucoma y del grupo control en el nivel mesópico por rango de edad. En la fovea para 4 c/g (A) y en la periferia a 2 c/g (B).

#### IV. CONCLUSIONES

A partir de las medidas de SC realizadas en pacientes con glaucoma temprano se encuentra que existe una diferencia significativa respecto al grupo

control (sujetos sin glaucoma) en el nivel fotópico para la frecuencia espacial de 4 c/g. Esto indica una disminución de la sensibilidad máxima fotópica, la cual se sitúa entre 4 y 8 c/g para un observador sin patologías oculares. Sin embargo, los resultados no presentaron diferencias para 8 c/g, indicando que frecuencias espaciales menores serían más útiles para discriminar pacientes con glaucoma leve de sujetos sanos, lo cual fue reportado por estudios previos [9,16,17].

En el nivel mesópico, los resultados muestran una disminución significativa de SC foveal (4 c/g) de pacientes con glaucoma respecto al grupo control para el rango de 50-69 años. No obstante, para esta condición no se presenta diferencia significativa para el rango de 20-49 años. Por lo que la disminución encontrada se puede atribuir a los efectos compartidos de la edad y el glaucoma. Estos resultados son consistentes con los obtenidos por Lahav y colegas [9], quienes encontraron una disminución de la SC foveal en el nivel fotópico para 6 c/g en sujetos con glaucoma leve mayores a 50 años, aunque esta diferencia no fue significativa. Aún así, la diferencia se encuentra dentro de un rango de frecuencias medias a bajas. Por otro lado, en el presente trabajo, se consideran distintos rangos etarios teniendo en cuenta que la edad es un factor que influye en la determinación de la SC [12], y se encuentra en el nivel fotópico una disminución significativa también en sujetos menores a 50 años que padecen la afección, reportado en el estudio de Stamper y colegas [17].

En cuanto a los resultados obtenidos en nivel mesópico para 2 c/g, a 8° de excentricidad temporal, no se presentan diferencias significativas de SC entre el grupo glaucoma y el grupo control, en ambos rangos etarios, contrario a lo esperado. En el trabajo de Falcão-Reis y colegas [18] se reporta una disminución de SC a 10° de excentricidad en pacientes con glaucoma para 1,9 c/g en el cuadrante inferior. Aunque, en ese estudio las medidas se realizaron en el fotópico, se utilizaron estímulos pulsados a una frecuencia de 1 Hz, un tipo de estímulo que mostró ser efectivo para la exploración de la retina periférica. Además, en otro estudio de SC en periferia [19] se encontró una disminución de SC para 2 c/g en pacientes con glaucoma, pero a 15° de excentricidad nasal en el nivel fotópico; diferente a nuestro estudio en cuanto a excentricidad y cuadrante estimulado. Más aún, en un estudio de pupilometría de Adhikari y colegas [20], en el que se evaluó el reflejo pupilar en un grupo de pacientes con sospecha de glaucoma, se encontró que la estimulación superonasal permite diferenciar pacientes con sospecha de glaucoma de sujetos sanos. Por tanto, la SC medida en el cuadrante temporal podría no ser la más efectiva para discriminar pacientes con glaucoma leve de sujetos sanos, teniendo en cuenta además que la densidad de células en el cuadrante nasal es mayor que en otras regiones de la retina, a la misma excentricidad [8]. Es así que la medida de SC en el cuadrante nasal se podría tomar como punto de partida en futuros estudios, estrategia que podría combinarse con el uso de estímulos sinusoidales pulsados.

Dado que el glaucoma se presenta generalmente en sujetos de avanzada edad, se debe considerar en la valoración de la SC la presencia de otras patologías propias de la edad, por ejemplo, cataratas. En nuestro estudio los sujetos examinados no presentaban cataratas o altos niveles de difusión intraocular. Aunque han sido realizados diversos estudios en los que se evalúa el comportamiento de la SC en presencia de cataratas, los resultados obtenidos difieren en cuanto a las frecuencias espaciales afectadas, reportándose cambios en las bajas [21,22] y en las altas [23] frecuencias. No obstante, las frecuencias espaciales altas correlacionan con los test de agudeza visual de Snellen, y por eso en las pruebas clínicas en cataratas las frecuencias bajas (1-2 c/g) son más informativas [22]. Por lo tanto, se pone de manifiesto una diferencia para la valoración de la SC en sujetos con glaucoma y con cataratas, en cuanto a frecuencias espaciales; aún así no se han reportado estudios que evalúen la SC en presencia de ambas patologías, de acuerdo a nuestro conocimiento.

De acuerdo a los resultados obtenidos, la SC brinda indicios de ser una herramienta capaz de discriminar sujetos sanos de aquellos sujetos en una etapa temprana de glaucoma. Más aún, y puesto que la edad es un factor que afecta la SC, la diferencia es significativa tanto en jóvenes como en adultos mayores en el fotópico, nivel donde intervienen en la visión los conos, indicando que la vía asociada a estos fotorreceptores podría verse afectada también en estadios tempranos a pesar de conservar una buena AV. Esto podría explicarse por la mayor densidad de células ganglionares en la fóvea que de algún modo permite compensar la pérdida de éstas células para frecuencias espaciales altas (equivalente a la AV) [9], no así para una frecuencia baja (4 c/g).

De lo anteriormente expuesto, la importancia de los resultados de SC obtenidos para 4 c/g radica en la necesidad de contar con una herramienta que permita la detección de glaucoma en sus estadios más tempranos, con la ventaja de ser un método no invasivo, que reclama tiempos relativamente cortos (aproximadamente 8 minutos, dependiendo del observador). De modo que se podría tener en cuenta como una medida de revisión clínica que permita discriminar rápidamente entre pacientes con posibilidad de haber desarrollado glaucoma, de aquellos sanos (*screening*), y así determinar el curso de exámenes diagnósticos más específicos.

## V. REFERENCIAS

- 1 - A. P. Ginsburg, "Contrast Sensitivity and Functional Vision", *Int. Ophthalmol. Clin.* **43**, 5-15 (2003).
- 2 - H. A. Quigley, "Glaucoma", *The Lancet* **377**, 1367 (2011).
- 3 - D. C. Hood, "Imaging Glaucoma", *Annu. Rev. Vis. Sci.* **1**, 51-72 (2015).
- 4 - R. N. Weinreb, T. Aung, and F. A. Medeiros, "The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma", *Jama* **311**, 1901-1911 (2014).
- 5 - J. M. Artigas, P. Capilla, A. Felipe, and J. Pujol, *Óptica Fisiológica: Psicofísica de La Visión*, McGraw-

- Hill/Interamericana de España (1995).
- 6 - C. Joselevitch, "Human retinal circuitry and physiology" *Psychol. Neurosci.* **1**, 141-165 (2008).
- 7 - A. J. Zele and D. Cao, "Vision under mesopic and scotopic illumination", *Front. Psychol.* **5**, 1594 (2015).
- 8 - R. W. Rodieck, *The First Steps in Seeing*, Sinauer Associates Sunderland, MA (1998).
- 9 - K. Lahav, H. Levkovitch-Verbin, M. Belkin, Y. Glovinsky, and U. Polat, "Reduced Mesopic and Photopic Foveal Contrast Sensitivity in Glaucoma", *Arch. Ophthalmol.* **129**, 16-22 (2011).
- 10 - A. M. McKendrick, G. P. Sampson, M. J. Walland, and D. R. Badcock, "Impairments of Contrast Discrimination and Contrast Adaptation in Glaucoma", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **51**, 920-927 (2010).
- 11 - G. A. Wright and M. S. Rea, "Age: a human factor in lighting", *International Conference on Occupational Ergonomics 1*, Research Reports and Case Studies, 508-512 (1984).
- 12 - G. Derefeldt, G. Lennerstrand, and B. Lundh, "Age variations in normal human contrast sensitivity", *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **57**, 679-690 (1979).
- 13 - J. E. Santillán, L. A. Issolio, and E. M. Colombo, "A statistical criterion to establish normal ranges for age in a contrast sensitivity function test", *Opt. Appl.* **XLIV**, (2014).
- 14 - J. S. Pointer and R. F. Hess, "The contrast sensitivity gradient across the human visual field: with emphasis on the low spatial frequency range", *Vision Res.* **29**, 1133-1151 (1989).
- 15 - A. B. Watson and D. G. Pelli, "Quest: A Bayesian adaptive psychometric method", *Percept. Psychophys.* **33**, 113-120 (1983).
- 16 - G. B. Arden and J. J. Jacobson, "A simple grating test for contrast sensitivity: preliminary results indicate value in screening for glaucoma", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **17**, 23-32 (1978).
- 17 - R. L. Stamper, C. Hsu-Winges, and M. Sopher, "Arden Contrast Sensitivity Testing in Glaucoma", *Arch. Ophthalmol.* **100**, 947-950 (1982).
- 18 - F. Falcao-Reis, E. O'Donoghue, R. Buceti, R. A. Hitchings, and G. B. Arden, "Peripheral contrast sensitivity in glaucoma and ocular hypertension", *Br. J. Ophthalmol.* **74**, 712-716 (1990).
- 19 - E. A. Ansari, J. E. Morgan, and R. J. Snowden, "Psychophysical characterisation of early functional loss in glaucoma and ocular hypertension", *Br. J. Ophthalmol.* **86**, 1131-1135 (2002).
- 20 - C. P. Adhikari, A. J. Zele, R. Thomas, and B. Feigl, "Quadrant Field Pupillometry Detects Melanopsin Dysfunction in Glaucoma Suspects and Early Glaucoma", *Sci. Rep.* **6**, 33373 (2016).
- 21 - R. Hess and G. Woo, "Vision through cataracts", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **17**, 428-435 (1978).
- 22 - N. A. P. Brown, "The morphology of cataract and visual performance", *Eye* **7**, 63-67 (1993).
- 23 - L. E. Paulsson and J. Sjöstrand, "Contrast sensitivity in the presence of a glare light", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **19**, 401-406 (1980).