

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia



**“Avances en el desarrollo de materiales metálicos
para su uso en prótesis e implantes visuales”**

Autora: Alba Domingo Figueras



Departamento de Química Física

Universidad de Sevilla

Sevilla 2021

ÍNDICE

0. Resumen	3
1. Introducción	4
1.1 Fisiología y estructura del ojo	4
1.1.1 Ojo	4
1.1.2 Córnea.....	5
1.1.3 Retina.....	5
1.1.4 Vías visuales	6
1.2 Ceguera	7
1.2.1 Definición, causas y posibles tratamientos	7
1.2.2 Prótesis y lugares de implantación en el organismo.....	8
1.2.3 Prótesis visuales	10
1.3 Tipos de implantes oculares.....	10
1.3.1 Breve historia de cuando nacieron.....	10
1.3.2 Tipos de prótesis visuales según su lugar de implantación.....	11
2. Objetivos de la revisión	13
3. Metodología.....	13
4. Resultados y discusión.....	14
4.1 Tipos de implantes según su lugar de implantación	14
4.1.2 Implantes retinianos	14
4.1.3 Corteza visual	25
4.1.4 Nervio óptico	25
4.1.5 Núcleo geniculado lateral.....	26
4.2 Materiales usados en la fabricación de los implantes oculares	27
4.4 Perspectivas del futuro	32
5. Conclusiones	33
6. Bibliografía	34

0.Resumen

En la presente revisión, se estudian los implantes visuales destinados a un tratamiento alternativo para aquellos pacientes con ceguera. Estas prótesis, se explican tanto por su lugar de implantación como según los materiales empleados para su fabricación. Se van a mencionar tanto los implantes ya comercializados para su uso humano, los que están en fase de estudio con humanos y animales y aquellos en fase de desarrollo. Se describe la composición general de cada prótesis haciendo más hincapié a las ya comercializadas; las prótesis retinianas y cómo funcionan, por tal de suplir la parte visual dañada. También se menciona brevemente la anatomía y fisiología del ojo; tanto las partes del ojo y sus características más relevantes como las distintas vías visuales existentes y como estas procesan la información visual normal recibida. Se estudia también la patología en causa de usar los implantes y la existencia de otros tratamientos alternativos. Se señalará también los materiales más usados en los implantes visuales; tales como cerámico, metales y los polímeros conductores. Así como sus características biocompatibles más comunes entre el electrodo y el tejido objetivo. Una vez explicado todo lo anterior, se nombra los métodos evaluativos post-implantación. De forma superficial, se comenta también cuales son las perspectivas de futuro que tiene cada prótesis según la vía visual la cual será implantada y finalmente una breve conclusión.

Palabras clave: 'bionic eye', 'eye prothesis', 'human eye', 'blindness', 'biomaterial', 'retinal implants', 'cortical prosthesis', 'implant materials'.

1.Introducción

En el presente capítulo, se hará referencia a una breve explicación de la existencia de prótesis de ojos, las patologías clínicas de ceguera las cuales están indicadas estos tratamientos, sus tipos y cómo funcionan, así como los materiales usados para su elaboración, la tecnología empleada y su impacto una vez implantado en el organismo.

Antes de hacer mención a los implantes visuales y a su definición; repasaremos la fisiología del ojo y su estructura de forma resumida, para facilitar la comprensión del lector a medida que avance su lectura de esta revisión.

1.1 Fisiología y estructura del ojo

El sistema visual tiene como objetivo poder percibir la realidad, no su reproducción. Estos objetivos incluyen: reconocimiento de los objetos, percepción de las posiciones de los objetos y del entorno que le rodea, análisis de la información espacial - así como otras características visuales tales como la iluminación, la dimensión, la rotación, la distancia, el color y el movimiento.

1.1.1 Ojo

El ojo humano consta de la región externa: la córnea y la esclerótica y una región interna: la retina. Esta estructura es capaz de percibir el espectro de la luz visible en el rango de longitudes de onda $\lambda = 380$ (violeta) a 760 (rojo oscuro) nm. La figura 1, muestra todas las partes del ojo las cuales serán mencionadas seguidamente.

La córnea, es la encargada de refractar y transmitir la luz a la retina y al cristalino, así como de proteger el ojo de las infecciones y posibles deterioros de las estructuras más internas. La esclerótica, es la encargada de mantener mediante la formación de una capa de tejido conectivo, la forma del ojo y de proteger a éste de fuerzas internas y externas.

La capa media del ojo está formada por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. El iris controla el tamaño de la pupila y consecuentemente, la cantidad de luz que llega a la retina. El cuerpo ciliar controla la potencia y la forma del cristalino y es el lugar de producción del humor acuoso.

Mientras que la coroides, es una capa vascular que proporciona oxígeno y nutrientes a las capas externas de la retina. Ésta, está compuesta por un conjunto de capas de neuronas que captan y procesan la luz. Las tres estructuras están rodeadas del humor acuoso, el vítreo y el cristalino.

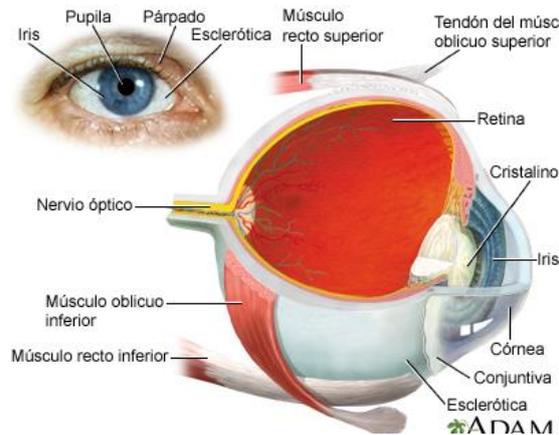


Figura 1: Ilustración del ojo

1.1.2 Córnea

La córnea, que se encuentra por delante del iris y la pupila, es la parte más anterior del ojo. Es un tejido lleno de nervios, mayoritariamente sensoriales derivados del nervio trigémino. La zona óptica (córnea prepupilar) es la encargada de la función refractiva, situada en el centro, antes de la pupila. El epitelio corneal, recubierto por la película lagrimal, tiene la función de protegerla de daños químicos, tóxicos o por cuerpos extraños y de la invasión microbiana. Destacando que, prácticamente todas las células epiteliales están en contacto con las células nerviosas.

1.1.3 Retina

La retina, es la capa interna que recubre la superficie interna del ojo rodeando la cavidad vítrea; esta incluye tanto las neuronas sensoriales que responden a la luz como los circuitos neurales que realizan las primeras etapas del procesamiento de la imagen. Por lo tanto, es la interfaz entre la parte sensorial y el sistema nervioso central. La retina contiene millones de fotorreceptores que captan la luz y los convierten en impulsos eléctricos. Estos impulsos, viajan por el nervio óptico hasta el cerebro, lugar donde se convierten en imágenes. (Shen et al., 2020)

Uno de los principales tipos de neuronas dentro de la retina neural (encargadas de captar y procesar las señales luminosas) son los fotorreceptores. Estos se encuentran en la parte posterior de la retina y contienen los llamados conos y bastones. Los bastones son los encargados de la foto transducción, es decir, el proceso de la conversión de la luz en una señal eléctrica. Para cumplir dicho proceso, es necesario que los bastones contengan pigmentos y que los rayos de luz atraviesen toda la retina antes de llegar a los pigmentos. Mientras que los conos, son los responsables de la visión en color.

La densidad de bastones y conos varía entre las distintas regiones de la retina. En los seres humanos, alrededor del 50% de los conos se sitúan en el 30% central del campo visual, lo que corresponde aproximadamente a la mácula, formada por varias capas de células ganglionar. La excavación cercana al centro de la mácula, se denomina fovea (Fig. 2). Es responsable de la visión central nítida siendo la máxima agudeza visual por su alta concentración de conos del ojo (Shen et al., 2020)

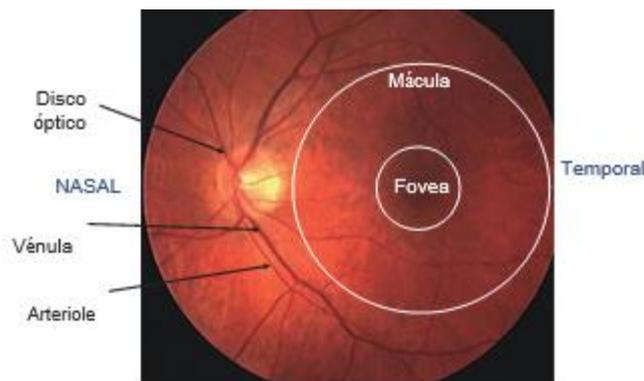


Figura 2: Fondo del ojo mostrando la mácula, fovea y el disco óptico

1.1.4 Vías visuales

Este apartado es clave para poder empezar a comprender como funcionan los implantes visuales y qué vía visual será protagonista a la hora de elección de este tipo de prótesis. La luz entra en el ojo y viaja por las diferentes capas de neuronas de la retina hasta ser captada por los fotorreceptores de la parte posterior de la retina.

Las neuronas de la retina neural, que son las encargadas de traducir la información visual en impulsos nerviosos, viajan por el nervio óptico hasta el cerebro. El nervio óptico se extiende

desde el ojo hasta el quiasma óptico. En cada nervio óptico se transmite la información de un solo ojo. Cada ojo aporta información de la parte izquierda y derecha del campo visual. En el quiasma óptico las fibras se clasifican para llevar a cada hemisferio cerebral sólo la información del lado contralateral del campo visual, tal y como muestra la figura 3. (Willoughby et al., 2010)

Las siguientes sinapsis se encuentran en la profundidad del cerebro, en los núcleos geniculados laterales (LGN), en una parte del tálamo. Ambos LGN reciben información de ambos ojos, pero sólo de una mitad del campo visual. Las neuronas del LGN envían sus axones a la corteza visual primaria ipsilateral (del mismo lado). El córtex visual primario izquierdo recibe información del campo visual derecho y viceversa.

Una lesión en uno o ambos nervios ópticos provocará una pérdida visual en uno o ambos ojos. Ahí es donde cobra importancia las prótesis visuales.

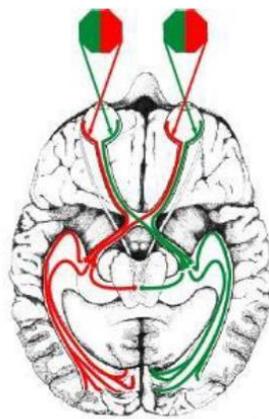


Figura 3: Nervio óptico normal

1.2 Ceguera

1.2.1 Definición, causas y posibles tratamientos

La ceguera es una de las discapacidades físicas más temidas y debilitantes; La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que 285 millones de personas en todo el mundo tienen problemas de visión y 39 millones son ciegos. Según los estudios más recientes, las causas más comunes de ceguera son las cataratas (33%), los defectos de refracción no corregidos (21%) y la degeneración macular (7%), seguidas del glaucoma y la retinopatía diabética en todas las regiones estudiadas (Stevens et al., 2013).

Hoy en día, hay varios tratamientos para este tipo de enfermedades, así como la terapia farmacológica y las terapias biológicas. Las primeras, aunque no son el objetivo principal de este trabajo, representan un conjunto esperanzador de opciones terapéuticas ya existentes y emergentes para la ceguera causada por enfermedades de la retina. Estas comprenden la terapia de sustitución de genes (McClements y MacLaren, 2013; Petrs-Silva y Linden, 2014), la modulación de las respuestas autoinmunes oculares (Ambati et al., 2013; Buschini et al., 2011; Rieck, 2013), el trasplante de células madre, de células precursoras de fotorreceptores o de láminas de tejido retiniano creadas por bioingeniería (Barber et al., 2013 ;Fernández-Robredo et al., 2014;Pearson, 2014), la administración intraocular de agentes neurotróficos, antiangiogénicos, reductores de la presión intraocular y antioxidantes (Zarbinet al., 2013). Todas ellas, técnicas que o bien están actualmente en uso, en fase de ensayo clínico o se están investigando en el laboratorio.

1.2.2 Prótesis y lugares de implantación en el organismo

Un implante es cualquier dispositivo médico producido con el fin de restaurar, mejorar, ayudar o mantener cualquier función fisiológica necesaria del organismo. Estos implantes pueden ser clasificados según su lugar de implantación y según el material con el que han sido fabricado.

Según el lugar de implantación incluye implantes como: implantes cocleares, de cadera, dentales, mamarios, articulares, cardiovasculares, de tejido, craneofacial y los que cobran especial relevancia en este estudio: los implantes oculares.

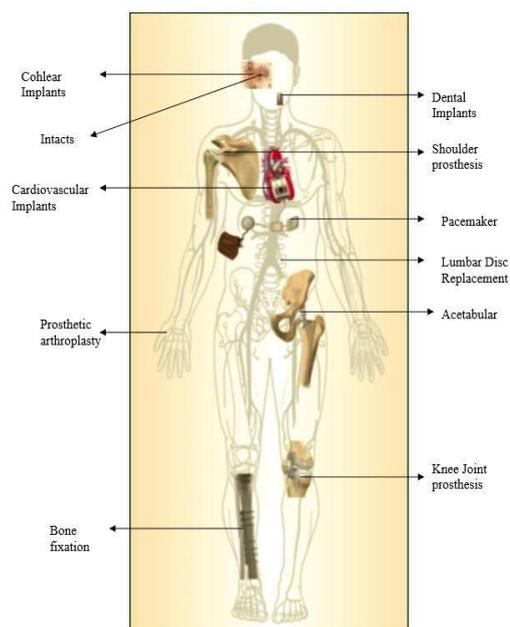
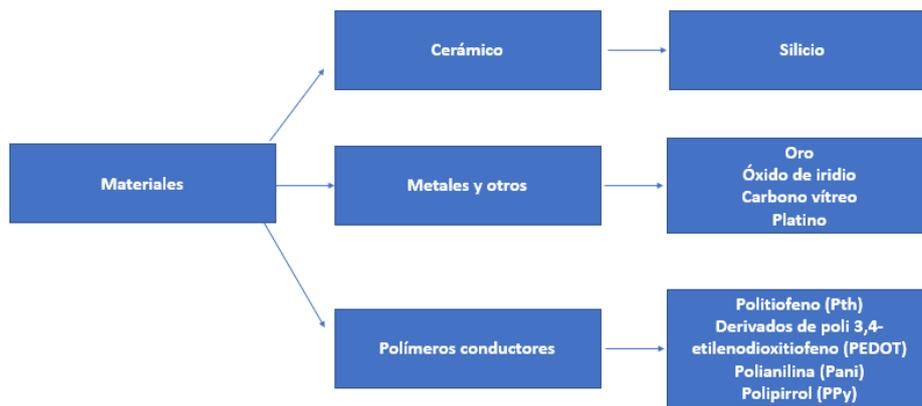


Figura 4: Tipo de prótesis según su lugar de implantación

Por otro lado, la clasificación según sus materiales nos permite distinguir un material entre cerámico, polimérico, metálico, entre otros (figura 5). Estos materiales pueden acoplarse para mejorar sus propiedades según las exigencias del diseño del implante. Los materiales metálicos se suelen usar como sostén básico de las prótesis mientras que el resto como recubrimiento externo en función de las necesidades específicas de cada uno.



Activar Windows

Figura 5: Esquema de los biomateriales más usados en implantes visuales

1.2.3 Prótesis visuales

Los recientes avances tecnológicos han permitido dar otro enfoque a la rehabilitación visual mediante el desarrollo de prótesis visuales, u ojos biónicos. Estos, consisten en dispositivos de estimulación implantados en las vías visuales y en el córtex visual, capaces de producir estimulación eléctrica directa provocando así percepciones visuales a sujetos ciegos. En la actualidad, podemos encontrar distintos tipos de “ojos biónicos”, siendo la biocompatibilidad la condición más importante que deben cumplir. Entendiendo el concepto de biocompatibilidad como: “la capacidad de un biomaterial para realizar su función terapéutica, sin dar lugar a efectos locales o sistémicos indeseables en el organismo receptor y dando lugar a la reacción más favorable en un sistema vivo, relacionada con una aplicación específica. “

1.3 Tipos de implantes oculares

1.3.1 Breve historia de cuando nacieron

En 1800, Volta fue uno de los primeros en describir los perceptos visuales, fosfenos, resultantes de la estimulación eléctrica del ojo; entendiendo los fosfenos como destellos o chispas de luz blanca o de color con formas bien definidas, que pueden aparecer en ausencia de una vía visual viable, o si no hay ningún estímulo luminoso. En los dos siglos transcurridos desde esta observación, incontables experimentos en animales y seres humanos han corroborado que la estimulación eléctrica de los principales puntos anatómicos de la vía visual humana, produce fosfenos de carácter variable.

Las prótesis visuales fueron investigadas por primera vez en la década de 1930; por el oftalmólogo alemán Carl Foerster, quien descubrió que la estimulación eléctrica directa del córtex visual permitía a un paciente ciego percibir luz. (Brandli et al., 2016)

Veraart y otros (1998), fueron los primeros en intentar la estimulación eléctrica del nervio óptico como base para desarrollar una prótesis visual. El método podía aplicarse en pacientes ciegos con células ganglionares de la retina supervivientes y/o un nervio óptico intacto, y se testó inicialmente en una mujer de 59 años con retinitis pigmentaria (Ayton et al., 2014a). Después de demostrar que se podían concebir percepciones visuales de forma reproducible con corrientes de estimulación

seguras; el grupo, desarrolló un modelo informático que podía predecir la ubicación y el tamaño de las percepciones en función de los parámetros del estímulo. Desde entonces, la producción controlada de fosfenos basada en la estimulación eléctrica ha sido explotada para los propósitos de las prótesis visuales.

1.3.2 Tipos de prótesis visuales según su lugar de implantación

Las prótesis visuales pueden implantarse en varios lugares de la vía visual, dependiendo de la causa de la pérdida de visión. Se han diseñado dispositivos para la retina: epirretinianos (parte interna de la retina), subretinianos (entre la retina y la coroides), supracoroideo (detrás de la coroides) y transescleral (dentro de una bolsa escleral); para el nervio óptico (los cuales tienen forma de manguito rodeándolo así), e implantes corticales que estimulan directamente el córtex visual (figura 6).

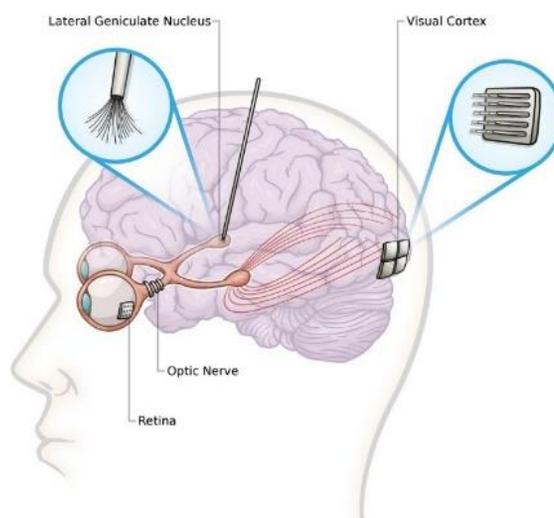


Figura 6: Tipos de prótesis visuales según lugar de implantación

Seguidamente, se proporciona una tabla esquemática donde se contemplan los tipos de ojos biónicos ya existentes como en desarrollo para proporcionar una breve idea de los tipos que hay según su lugar de inserción en las distintas vías visuales.(Brandli et al., 2016)

LUGAR DONDE SE IMPLANTAN LOS OJOS BIÓNICOS (Dependiendo de la causa de la pérdida de visión)	IMPLANTES VISUALES EXISTENTES Y/O EN DESARROLLO
EPIRETINAL (RETINA)	ARGUS I, ARGUS II, EPIRET 3, IMI
SUBRETINAL (RETINA)	ALPHA IMS, ASR MICROCHIP
SUBRACOROIDAL (RETINA)	BVA24
TRANSESCLERAL (RETINA)	STS PROTESIS
CORTICAL	DOBELLE IMPLANTE
NERVIO ÓPTICO	AV-DONE, MIVIP

Los implantes retinianos, se basan en pequeñas matrices de electrodos los cuales estimulan las células ganglionares de la retina y así generar fosfenos. De la misma manera, los axones de estas células pueden estimularse tras pasar por el nervio óptico mediante electrodos de tipo “manguito”.

Mediante electrodos convencionales de estimulación cerebral profunda y/o con la ayuda de dispositivos que integran lo que se denomina “mechón” de electrodos, se puede estimular el núcleo geniculado lateral (LGN). Aún así, a día de hoy se siguen haciendo estudios para el desarrollo de una prótesis visual funcional basada en esta estimulación. Por último, a diferencia del LGN, la corteza visual puede estimularse directamente mediante microelectrodos de superficie no penetrantes.

Con un entrenamiento suficiente, los receptores pueden reconocer y orientar formas complejas y efectuar la localización, discriminación y agarre de objetos. Los fosfenos, pueden obtenerse en los cuatro cuadrantes del campo visual, aunque suelen estar distribuidos de forma irregular.

2. Objetivos de la revisión

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica, es profundizar en el novedoso tratamiento de los ojos biónicos producidos para dar la oportunidad a pacientes ciegos a rehabilitar su visión.

Se van a presentar las diferentes prótesis de ojos que están tanto comercializados, como en fase de ensayo clínico y en investigación en el laboratorio; detallando cada uno de estos implantes, así como los materiales y la tecnología usada para dicha fabricación. Además, se analizará el impacto que tiene la implantación en los pacientes; incluyendo los efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo que se han encontrado hasta hoy en día, los posibles riesgos que conlleva dicha implantación y la perspectiva de futuro sobre estas prótesis.

Se va a exponer una comparación entre los materiales más empleados y las propiedades que presentan cada uno para su biocompatibilidad en el organismo y que presenten un menor impacto tras su implantación en el paciente.

3. Metodología

Para la elaboración del presente trabajo, se han empleado diversas fuentes bibliográficas (primarias principalmente) a través de bases de datos científicas como 'Scifinder', 'PubMed', 'Google Scholar', 'Medline' entre otras; siendo estas las más comunes. En la base de datos 'Scifinder', se han filtrado los resultados en 'journal' y 'review' para conseguir documentos útiles para realizar dicha revisión; consecuentemente, el número de resultados se reduce notablemente.

Para realizar la búsqueda de esta información, se han utilizado palabras clave como 'bionic eye', 'eye prothesis', 'human eye'. El número medio de resultados obtenidos por cada una de estas referencias fue 20 aproximadamente, de los cuales se seleccionaron unos 15 artículos, y de estos; todos fueron usados para extraer información útil para realizar esta memoria. Además, se han seleccionado aquellos artículos publicados en los últimos 10 años.

Cabe destacar también, que dicha información empleada para realizar este trabajo ha sido principalmente lengua inglesa, por no decir en su totalidad.

4. Resultados y discusión

4.1 Tipos de implantes según su lugar de implantación

En este apartado, se expone de forma más detallada los tipos de implantes visuales tanto comercializados como en proceso de investigación. Como ya se ha comentado previamente, empezaremos con la agrupación de prótesis según su lugar de instauración en las distintas vías visuales.

4.1.2 Implantes retinianos

Las prótesis retinianas se pueden clasificar de 3 formas, atendiendo a la colocación del conjunto de electrodos de estimulación epirretiniana, subretiniana o supracoroidal. (tal y como muestra la figura 7). La estimulación retinal, aprovecha el procesamiento de la información visual que ocurre en la retina y en el cuerpo geniculado lateral; con la finalidad de suplir la función de los fotorreceptores. De tal manera que se replica la sensación de luz y oscuridad al hiperpolarizar o despolarizar las células bipolares en la zona dañada.

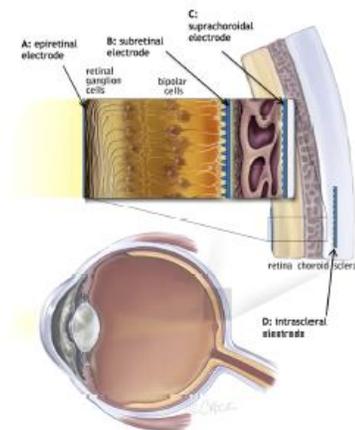


Figura 7: Localizaciones anatómicas de los implantes retinianos

La técnica usada por los dispositivos retinianos es estimular directamente las células nerviosas internas de la retina mediante impulsos eléctricos; usando matrices de electrodos implantados en contacto con la retina. Estos estímulos eléctricos, pueden provenir de datos extraídos de una

cámara de video externa que vaya montada en las gafas, o se pueden utilizar microfotodiodos para convertir la luz incidente en la retina. La matriz de los microfotodiodos y los microelectrodos se compaginan, para así reemplazar los fotorreceptores dañados y estimular las células nerviosas internas de la retina directamente.

Para que un implante de este tipo pueda ser útil, es necesario una serie de accesorios, tales como: un sensor de la imagen (el cual capta la imagen), una base procesadora, un chip estimulador y una matriz de electrodos, los cuales producirán los impulsos eléctricos que se transmitirán en las células nerviosas de la retina. (Yue, et al. 2016) y (Fitzpatrick, 2014).

4.1.2.1 Componentes externos

Estos componentes externos consisten en:

1. Una cámara fijada en unas gafas para poder capturar las imágenes.
2. Dispositivo externo con una placa procesadora la cual capta la información, la procesa y la transfiere de una forma más sencilla para facilitar su comprensión al receptor; enfocándose en aquella información visual más relevante. Este dispositivo, también tiene un conjunto de baterías que proporcionan así energía a todo el sistema. Estas constan de pilas externas, transfiriendo la energía colocando una bobina en las gafas para poder generar un campo magnético y otra bobina en el implante retinal (el cual recibe este campo magnético todo transmitiendo la información visual por vía inalámbrica) o detrás de la oreja (como los implantes cocleares pero que va conectado al implante visual).

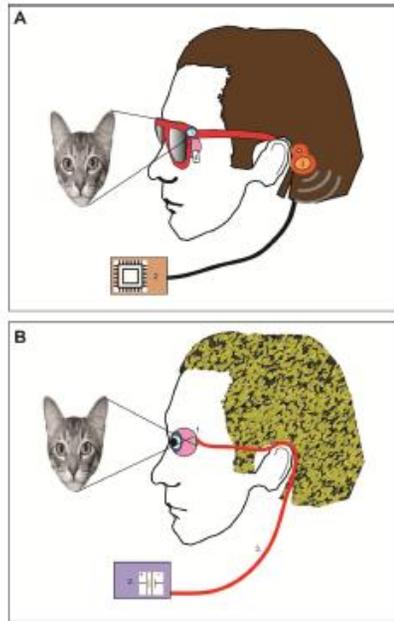


Figura 8: Componentes externos de un implante de retina

La prótesis clásica requiere una cámara para capturar imágenes. A continuación, la imagen (un gato) se procesa externamente y se convierte en un patrón de estimulación eléctrica que se transmite mediante un receptor inalámbrico al implante de retina para provocar fosfenos. La prótesis de sensor óptico se basa en la captura de imágenes mediante una matriz implantada de forma subretinal. La señal luminosa se amplifica mediante la energía derivada de una fuente de batería externa que se conecta mediante un cable. La matriz de multifotodiodos es capaz de provocar fosfenos dentro de la retina sin necesidad de utilizar una cámara y un paquete de procesamiento visual (Brandli et al., 2016)

4.1.2.2 Componentes internos

A nivel interno, los componentes implantados dentro de la retina son:

1. Implante electrónico: obtiene la información visual y la energía convirtiéndola en señal eléctrica. Para garantizar su funcionalidad y longevidad, estos circuitos pequeños (ya que así deben de ser para su implantación) son recubiertos, protegiéndolos también de los fluidos corporales que están en contacto.

2. Matriz de electrodos: encargada de convertir la energía eléctrica del dispositivo externo en corriente iónica que actuará a nivel retiniano. Estas matrices pueden ser microelectrodos o microfotodiodos.

4.1.2.2.1 Microelectrodos

Para activar las células bipolares necesarias para inducir sensación de luz y así restaurar la imagen, se deben inyectar pequeñas corrientes entre la retina y la coroides; realizando así el proceso de despolarización-hiperpolarización que realiza de manera natural la capa de fotorreceptores y que es la que estamos corrigiendo con el implante retiniano.

La cantidad de corriente que se puede dar de manera segura, dependerá de la capacidad de carga (cantidad máxima de carga que puede ser proporcionada sin dañar el electrodo ni al tejido adyacente) y del material del electrodo. Cuanto menor sea el electrodo, menor será su capacidad de carga; existirá un compromiso entre el tamaño del electrodo (para activar un número suficiente de células neurales para lograr una resolución de imagen suficiente), y la cantidad de carga que puede suministrarse sin incurrir en daño al electrodo o al tejido circundante. (Fitzpatrick, n.d.). Si se aumenta el potencial del electrodo y hacemos una corriente más negativa, se puede provocar electrólisis del agua con la formación de burbujas de hidrógeno; por el contrario, si hacemos una corriente más positiva, se puede provocar oxidación del agua con la formación de burbujas de oxígeno. Cualquiera de estos dos gases que se formen (“el burbujeo”) es irreversible, y al rango que existe antes de que se formen gases se llama “ventana de agua”. (Fitzpatrick, 2014).

4.1.2.2.2 Microfotodiodos

Los microfotodiodos constan de un conjunto de fotodiodos y electrodos que estimulan la energía luminosa que se transduce en un estímulo eléctrico, substituyendo así la función de los fotorreceptores.

Cada microfotodiodo consta de un conjunto de electrodos que estimulan las células bipolares de la retina que se aproximan al mapa retinotópico natural de la imagen recibida, así, cuanto mayor es la

matriz de fotodiodos-electrodos, mayor será la resolución de pixeles (espacial). (Schiller & Tehovnik, n.d.) y (Fitzpatrick, 2014).

A continuación, se describen las prótesis de acuerdo a la localización en la que son implantadas.

1.Epiretinal: prótesis se sitúa en la parte interna de la retina (encima de ella extendiendo los electrodos en las capas internas estimulando así las células bipolares y fibras nerviosas de la retina). La matriz de electrodos se coloca sobre la retina, con el inconveniente que requiere fijación para que no se mueva de sitio y que al producir el estímulo, se estimulara no solo las células bipolares sino también las ganglionares.

Dado que la cámara está montada en la cabeza, los usuarios tendrán que aprender a mantener la posición de la mirada al frente, y usar la cabeza para escanear las escenas frente a ellos (Yue et al., 2016)

ARGUS II

Este implante consiste de una matriz de 60 electrodos (situados en la parte epiretinal del ojo y encargado de enviar los impulsos eléctricos) y una cámara digital montada en las gafas. Esta cámara captura la escena, y la imagen capturada se envía a través de un cable a un procesador externo, el cual incorpora una batería y se pone en el cinturón del usuario. La información procesada vuelve a las gafas y se envía de forma inalámbrica al implante situado en la parte externa del globo ocular.



Figura 9: Componentes internos y externos de Argus II. En esta figura se muestra el conjunto de microelectrodos estimulantes implantados quirúrgicamente y el conjunto de electrodos

situado en la parte epiretinal del ojo. Los componentes externos del sistema consisten en una unidad de procesamiento visual (VPU; centro) y una cámara en miniatura montada en un par de gafas (derecha). Las gafas transmitirán la energía y los datos a la parte intraocular del implante.

Su matriz de electrodos tiene una superficie de 1mm x 1mm, que se coloca mediante un proceso quirúrgico colocando la matriz sobre la mácula, de manera que los electrodos hacen contacto directo con las células ganglionares. (Fitzpatrick, 2014)

La unidad de procesamiento de video digitaliza la señal en tiempo real, procesa la imagen a través de una serie de filtros y muestra una imagen. Luego genera una serie de impulsos que se suministran a la matriz de microelectrodos para ser transmitidos a la vía visual (Yue, et al. 2016).

En los ensayos clínicos, se ha podido ver una mejora en la capacidad de lectura (da Cruz et al.,2013) y de detección de movimiento en muchos pacientes. Ha sido desarrollado por la empresa “Second Sight”, en California. Su primera aprobación fue a nivel europeo en 2011 y no fue hasta 2013 que la FDA (Food and Drug Administration) no dio su validación para su uso en humanos. Fue la primera prótesis comercializada a nivel mundial. En 2016, más de 100 pacientes ya se les había implantado el Argus II, representando así el grupo más grande de pacientes con prótesis visuales implantados.

De los 30 pacientes implantados entre 2007 y 2009, 29 se encuentran implantados y funcionando, sólo 1 tuvo que retirarse por erosión conjuntival recurrente (Yue, et al. 2016). En un estudio realizado en 2013 por (Ahuja & Behrend, 2013) reportan que, de los 30 pacientes implantados, dos presentaron erosión conjuntiva que requirió explantar el implante. Uno presentó endoftalmitis que se resolvió con antibióticos intravítreos, 3 pacientes presentaron hipotonía ocular y otro con un desgarro retiniano tratado adecuadamente con láser; con lo que el 30% de los pacientes tuvieron algún tipo de complicación ocular (Ahuja y Behrend, 2013). Un año después, reportaron 6 pacientes implantados, en quienes las únicas complicaciones documentadas fueron un paciente con desprendimiento coroideo leve con resolución espontánea y otro con elevación de la presión

intraocular que se controló médicamente, demostrando el perfil de seguridad quirúrgico y postquirúrgico que se logra con este implante. Se espera que las siguientes generaciones de implantes (Argus III y IV) de esta compañía, incorporen una matriz de 256 electrodos (Fitzpatrick, n.d.). También se proponen nuevas estrategias de procesamiento para una visión avanzada como zooming, escaneo ocular y código de colores (Stronks y Dagnelie, 2014).

Los pacientes que usan la prótesis Argus II reportan que pueden distinguir figuras, movimiento, la diferencia entre luz y oscuridad y leer letras grandes. En cuanto a los resultados visuales, 89% de los pacientes fueron capaces de localizar un objetivo (un cuadro blanco sobre una pantalla negra), 56% fueron capaces de detectar la dirección del movimiento de una barra blanca sobre una pantalla negra, además de que las tareas de orientación y movilidad como localizar una puerta o seguir una línea en el suelo demostraron la mejora tan importante en la visión funcional de estos pacientes (Yue et al., 2016).

EPIRET 3

Esta prótesis, consta de 25 electrodos de oro protegido por óxido de iridio de 100 micras de diámetro y 25 micras de altura, fijándose completamente dentro del globo ocular y conectado de forma inalámbrica con la parte exterior del ojo. El transmisor de la señal eléctrica por radiofrecuencia está en las gafas y el receptor de esta señal en el cristalino, conectados mediante microcables con los electrodos situados en la parte interna de la retina.

Este implante, se colocó en 6 pacientes en 2006 y se retiró 4 semanas después tal como lo habían programado, por lo que no hay resultados de su uso a largo plazo. (Klauke et al., 2011)

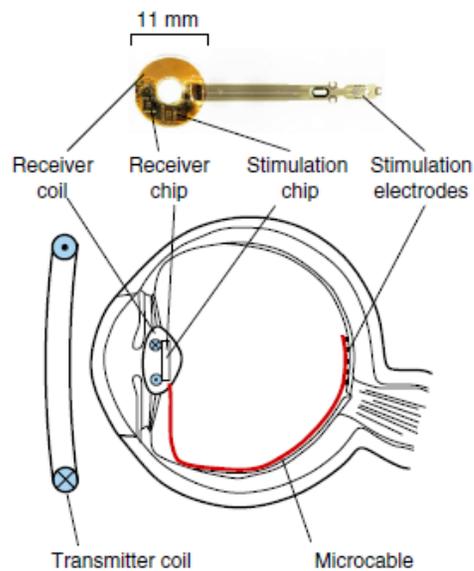


Figura 10: Representación esquemática del implante EPIRET 3

IMI

Este implante actúa de forma muy parecida al Argus II. La diferencia radica en que este, utiliza dos transmisiones inalámbricas: la que transmite la información por infrarrojo (situado en las gafas) y la que transmite la energía por radiofrecuencia. Tiene la ventaja de que cuando el receptor cierra los ojos, se interrumpe la transmisión de las imágenes; dando paralelismo como un visión normal. Este implante, está formado de 49 electrodos de óxido de iridio conectados por un cable con los estimuladores encapsulados por poliamida (para garantizar su bienestar) que están en la retina. Aun así, la funcionalidad de esta prótesis solo ha sido verificada en 20 pacientes, los cuales 4 se ha podido seguir su proceso de implantación pasados 9 meses. (Yue et al., 2016).

2.Subretinal: implantes entre la retina y la coroides, entre el epitelio pigmentado de la retina y las capas externas de la retina, en la zona de los fotorreceptores, estimulando así las células bipolares.

ALPHA IMS

Este dispositivo, consiste en un microchip colocado en una placa de poliamida flexible el cual contiene una matriz subretiniana que incorpora 1.500 fotodiodos incrustados y electrodos. Cada uno de ellos consta de un microfotodiodo, que trabaja de forma independiente y mide 15x30 micras, una matriz de electrodos de nitruro de titanio (TiN) de 50x50 micras y un amplificador diferencial. Los electrodos tienen 70 micras de largo con un diámetro de 70 micras y están separados 70 micras entre sí (Yue et al., 2016). En este dispositivo, la luz entrante es recibida por fotodiodos, cuyas señales son procesadas y ampliadas antes de ser enviadas a los electrodos correspondientes. La combinación de fotodiodos y electrodos proporciona, por tanto, una estimulación punto a punto de las células bipolares de la retina, eliminando la necesidad de una cámara externa y permitiendo el seguimiento de objetos mediante movimientos sacádicos del ojo, convirtiendo la luz incidente en estímulos eléctricos. Esta conversión va de 0.5 a 6ms, siendo la velocidad de actualización de imágenes de 5 a 7 imágenes por segundo (Fitzpatrick, n.d.).

Así pues, este implante se alimenta de una fuente externa que proporciona energía a una bobina receptora implantada de manera subdérmica detrás de la oreja. La bobina externa del transmisor, se mantiene en su lugar mediante imanes insertados en el cráneo. Un cable de silicona procedente de la bobina receptora se extiende subdérmicamente por la cavidad ocular donde se conecta a unas láminas de poliamida que se sitúan en el espacio subretiniano; a través de una pequeña incisión en la esclera y la coroides en la parte posterior del ojo (Stingl, et al. 2015), (Yue, et al. 2016) y (Fitzpatrick, 2014).

El implante también contiene una matriz de 4 x 4 electrodos de prueba para la estimulación directa de las células bipolares, aprovechando así el procesamiento visual de la retina interna (Stingl, et al. 2015). Los electrodos de prueba son independientes de la luz y proporcionan un medio para evaluar las características de las interfases de los electrodos y los patrones de estimulación de los impulsos actuales. El microchip mide 3 x 3 mm con un espesor de 70 micras (Fitzpatrick, n.d.; Yue et al., 2016) con lo que sería suficiente para que el usuario lograra orientarse.

El usuario debe ajustar manualmente el brillo y la percepción del contraste en respuesta a la iluminación ambiental (Stingl, et al. 2015).

El dispositivo fue aprobado recientemente para su comercialización en la Unión Europea (Retina Implant AG, 2014). En 2011, se utilizó el implante en un grupo piloto de 11 voluntarios previamente ciegos, obteniendo resultados visuales muy prometedores en 3 sujetos, quienes fueron capaces de reconocer objetos, leer letras grandes e incluso detectar errores de ortografía (Stingl, et al. 2015). Posteriormente en 2009, se implantaron 29 prótesis inalámbricas (con transmisión de la señal de manera transdérmica) y con el microchip en posición subfoveal en 11 de ellos. A los 12 meses, 21 pacientes mostraron mejoras significativas en sus actividades de la vida diaria por la mejora en su visión funcional.

Sin embargo, los investigadores percibieron un descenso en la agudeza visual con el paso del tiempo, a la vez que se encontraban fallos técnicos en el implante, que generalmente ocurría entre los 3 y los 12 meses posteriores a su implantación. Las causas de estos fallos, fueron la ruptura del cable producido por los movimientos oculares, lo cual resolvieron introduciendo una sección más grande para darle libertad de movimiento. Otra causa fue la ruptura del sello hermético con la consecuente corrosión del chip que lo hizo fallar (Stingl et al., 2015; Yue et al., 2016)

Durante el estudio realizado por Stingl en 29 pacientes, se presentaron dos efectos adversos severos: una elevación de la presión intraocular hasta 46 mmHg que se resolvió con tratamiento médico y un desprendimiento de retina al retirar del ojo uno de los dispositivos, el cual se resolvió con cirugía (Stingl, et al. 2015).

ASR MICROCHIP

(Stingl et al., 2013) y (Chow et al.,2010) describieron recientemente un conjunto alterno basado en fotodiodos con 5.000 elementos estimulantes, que se alimentaban de la luz incidente para dar energía al microchip. Este, medía 2mm de diámetro y 25micras de grosor. Este dispositivo, denominado por sus desarrolladores "Retina Artificial de Silicio" (ASR), ha sido objeto de ensayos clínicos limitados(Chow et al., 2010). Los pocos estudios reportados, han manifestado que, de los 6 pacientes a quienes se les implantó, no se pudo comprobar que produjeran estimulación retiniana que originase una percepción visual. Además, se encontró que la corriente de estimulación no era suficiente para producir una activación neuronal.

3. Supracoroidal: prótesis situada entre la retina y la esclerótica. Tendrá la ventaja de disminuir el riesgo de lesionar la retina, (ya que el implante se encontrará lejos de la retina) y tendrá una mayor capacidad para disipar el calor debido a la vascularidad que lo rodea. Por otro lado, tiene la desventaja de que tendrá un umbral perceptual más alto y una peor resolución espacial.

BVA 24

Bionic Vision Australia también está desarrollando un implante de retina supracoroidal. En la prensa popular, el grupo ha informado recientemente de la primera implantación en humanos de un dispositivo prototipo de 24 electrodos (Bionic Vision Australia, 2012), y está desarrollando y probando dispositivos mejorados (Ayton et al., 2014b). Uno de estos dispositivos, es el “Wide View” de 98 electrodos. La imagen se produce mediante una cámara externa ubicada en las gafas y enviada a una matriz de electrodos situada en la parte supracoroidal. Estas imágenes capturadas por la cámara, se envían a un procesador externo unido a un cable y situado en la parte coclear, detrás de la oreja, el cual también conecta con la matriz de electrodos.

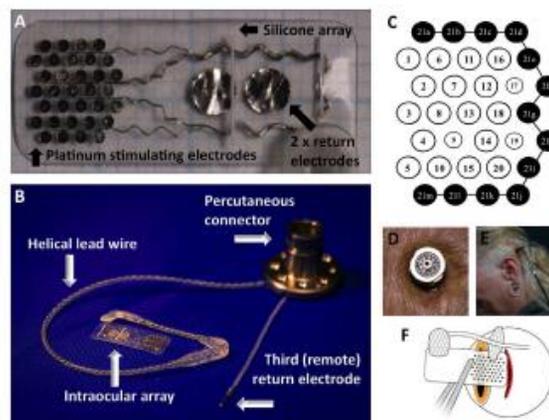


Figura 11: Dispositivo supracoroidal

4.1.3 Corteza visual

La corteza visual primaria, o V1, es un área del lóbulo occipital que abarca las porciones enterradas de la corteza extendiéndose lateralmente al polo occipital (parte posterior del cerebro). Esta, es la encargada de procesar toda la información visual, en otras palabras, descifrar toda percepción que capta y hacerla visual.

El atractivo de la corteza visual como lugar de estimulación para una prótesis visual, se basa en varios factores. En primer lugar, la gran superficie de la corteza visual para hacerla más susceptible a implantar un gran número de electrodos en las áreas corticales que sirven a la visión central, ofreciendo potencialmente una experiencia visual de mayor resolución que los implantes de LGN o de retina. En segundo lugar, la implantación estereotáctica (técnica neuroquirúrgica que posibilita el acceso a zonas profundas del cerebro mediante una aguja de biopsia) de pequeñas matrices de electrodos corticales occipitales; el cual es un procedimiento relativamente sencillo en comparación con la implantación de electrodos o micro matrices de LGN profundos sobre o bajo la retina.

La utilidad de la estimulación cortical directa se extiende a todas las causas de deficiencia visual en pacientes con ceguera tardía debida a enfermedades o lesiones de la retina o del nervio óptico. Los ensayos en humanos de estimulación eléctrica de la corteza visual con electrodos superficiales y penetrantes, han demostrado la viabilidad de esta región del cerebro como objetivo para una prótesis visual (Brandli et al., 2016).

4.1.4 Nervio óptico

Veraart y su grupo (1998) fueron los primeros en intentar la estimulación eléctrica del nervio óptico como base sobre la cual desarrollar una prótesis visual. El método se puede aplicar en pacientes ciegos con células ganglionares retinianas sobrevivientes y/o un nervio óptico intacto, y se probó inicialmente en una mujer de 59 años con retinitis pigmentosa.

La técnica quirúrgica fue relativamente sencilla, el primer paciente recibió un implante que constaba de un manguito de silicona de cuatro electrodos no penetrantes, implantado alrededor del nervio óptico a través de una craneotomía. El segundo receptor recibió un implante intraorbitario, que también produjo fosfenos, aunque se observó que se requerían corrientes de estimulación más altas, lo más probable debido a la impedancia de la vaina dural que estaba entre los electrodos y el nervio. En 2010, Brelén y su equipo implantaron ocho electrodos en el nervio óptico para estudiar los resultados de su estimulación. En ese mismo año, “The C-sight project”, un grupo de investigadores chinos, propusieron que la estimulación del nervio no fuera de superficie sino con electrodos penetrantes. En Japón, un grupo de investigación, desarrolló una prótesis intraocular para estimular la cabeza del nervio óptico en conejos, colocando cuatro electrodos que evocaron actividad cortical. No obstante, después de un mes, observaron un incremento en el umbral perceptual que podría haber estado relacionado con una gliosis (Fernandes et al., 2012), (Lewis & Rosenfeld, 2016) y (Lorach et al., 2013)

Desafortunadamente, este tipo de prótesis a nivel del nervio óptico no ha habido avances en las investigaciones para su desarrollo, debido a una serie de factores que ponen en riesgo su buen uso. Estos factores incluyen la dificultad de estimular el nervio sin dañarlo, el riesgo de provocar infecciones en el SNC tras la manipulación por esa zona e incluso la suspensión de la irrigación del nervio óptico. También mencionar que, debido a su alta densidad de fibras nerviosas en un espacio tan pequeño como es el nervio óptico (2mm de diámetro), implantar una prótesis capaz de transmitir una imagen ya procesada, (ya que no pasará por las capas de la retina) será más difícil; además que, al estimular esa zona, otras zonas periféricas pueden ser estimuladas también (factor que no interesa).

4.1.5 Núcleo geniculado lateral

El núcleo geniculado lateral (LGN), siendo este el centro visual del tálamo, el cual procesa toda información proveniente de la retina; se considera un objetivo de estimulación favorable debido a sus dimensiones compactas, su organización retinotópica y la separación física de las vías específicas del color y el movimiento (Conway, 2014)La contigüidad del LGN a las estructuras dirigidas quirúrgicamente para el control del dolor y los trastornos del movimiento dió lugar a

documentación útil sobre fenómenos visuales experimentados durante la estimulación talámica hace más de tres décadas. Algunos de estos informes, fueron publicados por Marg y Driessen (1965), y sus pacientes describieron fenómenos visuales durante la estimulación cerebral profunda. Asimismo, posteriores estudios en macacos, ratas y conejos, demostraron la posibilidad de obtener percepciones visuales mediante la microestimulación del LGN incluso se podría generar respuestas corticales visuales parecidas a las provocadas por la visión natural.

4.2 Materiales usados en la fabricación de los implantes oculares

La condición más importante a la hora de elegir un material es que éste sea biocompatible con el cuerpo humano, a fin de que no se produzca rechazo ni efectos adversos. Además, el material tiene que conseguir una adecuada interacción con los sistemas biológicos. Hablando de materiales metálicos, un papel importante es la corrosión. Cuando el electrodo es sometido a potenciales positivos causando oxidación puede producir reactivos tóxicos; ya que puede liberar iones tóxicos a la circulación sanguínea siendo así responsable de las propiedades mecánicas, de la integridad del implante y la respuesta del tejido. (Saini, 2015).

Se ha observado también que se crea una importante brecha de líquido en los implantes, a través de los cuales se transducen las señales, lo que provoca una disminución de la intensidad de la señal. La distancia entre el electrodo y la neurona es un factor significativo a la hora de determinar el umbral de corriente, que es esencial para la activación celular y tiene un impacto crítico en la naturaleza de la señal obtenida. El material aconsejable para el electrodo será aquel que amplifique la señal en el líquido extracelular haciendo que el contacto electrodo-tejido sea más íntimo (Parashar et al., 2020)

Lo que hace imprescindible que los conjuntos de electrodos que se utilicen (en este caso dirigido hacia los implantes retinianos), además de ser pequeños, tengan una alta densidad de carga para evitar la corrosión. Hasta ahora, en la fabricación de los electrodos de dispositivos de neuroestimulación implantables, se han utilizado materiales conductores como el platino, el oro, el carbono vítreo y el óxido de iridio; que poseen una alta densidad de carga y son considerados seguros. Lo mismo que los componentes electrónicos que se colocan por fuera

del ojo, los electrodos deben de poder sobrevivir al ambiente salino del organismo por lo que deben encapsularse.

La principal barrera en el diseño de dispositivos de estimulación de la retina es la interfaz del tejido retiniano con electrodos de alta densidad. La guía de electrodos debe estar cerca de la retina neural, colocada bien de forma subretiniana o en el espacio supracoroideo o epirretiniana. Incluso teniendo diferentes localizaciones retinianas, el objetivo de la guía de electrodos es estimular las células ganglionares de la retina. Se ha observado que el electrodo metálico posee un rendimiento deteriorado a largo plazo para la estimulación neuronal, debido a la falta de adhesión compatible entre el electrodo y el tejido objetivo y un desajuste de la tensión para que las células sigan dando respuesta mediante el implante, dando lugar a la formación de grandes cantidades de tejido fibroso en la interfaz tejido/electrodo, disminuyendo así la intensidad de la señal; todo inhibiendo la interacción necesaria entre el tejido y el electrodo para dar una respuesta adecuada (Saini, 2015)

Varios científicos están examinando y creando un dispositivo implantable de neuroestimulación hecho de cerámico como el silicio que minimizan las reacciones inflamatorias y aumentan el contacto entre electrodo y tejido. Se realiza un circuito integrado específico (ASIC) por medio de pasamuros herméticos, que se interconectan con el electrodo que se encuentra en las proximidades de la superficie epirretiniana.

Los polímeros conductores (CP) pueden ser otra alternativa. La capa de polímero permite que los pequeños electrodos construyan características adecuadas, como altas densidades de almacenamiento de carga y una impedancia comparativamente menor, lo que aumenta la intensidad de la señal. Los recubrimientos de polímeros conductores proporcionan una gran superficie, lo que es más beneficioso para la integración de tejidos y células con el objetivo de avanzar en la comunicación tisular de los electrodos. La hipótesis es que, al ser los polímeros un material blando, se reduce la inflamación entre la superficie del electrodo y el tejido, reduciendo el grosor del tejido, disminuyendo la tensión debido a la estrecha integración entre el implante y bioactividad. Por lo tanto, puede decirse que los electrodos de CP, química y

mecánicamente, son más similares al tejido neural, y son más prometedores que los electrodos de silicio o metal. Algunos de los polímeros utilizados regularmente para este tipo de implantes son: Politiofeno (PTh) y derivados de poli(3,4-etileno dioxitiofeno), (PEDOT), la polianilina (PAni) y el polipirrol (PPy).

Estos polímeros, tienen un buen rango de conductividad eléctrica, conducen la electricidad debido a la presencia de enlaces π conjugados, eso permite que los electrones transiten de un estado a otro con mucha menos energía de activación, haciendo que se comporten de forma similar a los metales todo reduciendo el potencial de oxidación (Parashar et al., 2020).

Las investigaciones en el campo de los CP, que se concentran principalmente en el PAni, el PEDOT y el PPy, han aportado capacidades en su competencia como biomolécula y en las cuestiones relacionadas con su ajuste a las aplicaciones explícitas de los tejidos. Los CP son más fiables en el mantenimiento del tejido neural degenerativo del paciente y promueven la supervivencia de las células neurales al liberarse en la célula objetivo.

Green et al. quiso estudiar la estabilidad de un revestimiento con CP del electrodo en un rendimiento biológico y demostró que se pueden aplicar más de 1.300 millones de ciclos de estimulación en el recubrimiento sin que se produzca ningún fallo. Eso indica que se puede emplear una estimulación crónica con una alta longevidad de vida para el recubrimiento sin que este, cause fallos ni daños al tejido.

De todos los CP, el más utilizado es el PPy y PEDOT, debido a su alta conductividad, estabilidad térmica, bajo estado de oxidación, alta solubilidad (agua) y proceso de bajo coste. El PPy oxidado es químicamente estable a temperatura ambiente y se degrada cuando la temperatura supera los 150-300 °C. Se adhiere fácilmente al electrodo; pero, si el grosor es >10 mm, puede desprenderse al adherirse, causando así problemas durante la interfaz neural.

Se ha visto que los films de PEDOT poseen unas características mecánicas pobres y que el PPy pierde su electroactividad con el paso del tiempo. Así pues, (da Cruz et al., 2016) emplearon técnicas de estratificación de las que el PPy proporcionaba una base flexible, mientras que el PEDOT proporcionaba una conductividad a largo plazo y una estabilidad electroquímica,

demostrando así su posible aplicación para sintetizar un recubrimiento adhesivo celular para las prótesis de visión.

Se ha demostrado también, que el uso de un biocatalizador en el material del electrodo (en este caso el de PPy) contribuye eficazmente a la guía de la vía que puede detener las moléculas en la superficie del electrodo, lo que puede fomentar y atraer la adhesión de las neuronas, al tiempo que desalienta una respuesta inmunológica negativa. Permite una liberación controlada de biomoléculas de forma activa o pasiva desde el material del electrodo del CP, dejando la biomolécula crecer cerca de CP y/o incluso en el CP; promoviendo así su biocompatibilidad.

Aunque los estudios demuestran que estos polímeros son sustitutos convincentes de los revestimientos de los electrodos, hay varias cuestiones que deben examinarse antes de la implantación, teniendo en cuenta la estabilidad electroquímica, la resistencia mecánica y la actividad biológica perdurable del polímero.

4.3 Métodos evaluativos post-implantes

La eficacia del dispositivo se determina por el número de electrodos que permanecen conectados y viables después de la implantación (según las impedancias de los electrodos) y la capacidad de los sujetos para percibir fosfenos repetibles cuando se estimula el dispositivo; dando lugar a una percepción visual útil al receptor. Este proceso, puede requerir la repetición si el rendimiento de los electrodos se deteriora con el tiempo. Por lo tanto, se necesitan técnicas de evaluación psicofísica rápida, así como métodos para evaluar objetivamente las mejoras en la calidad de vida obtenido del implante. Estas medidas, deben tener en cuenta las diferencias interindividuales en el procesamiento de la imagen, la distribución de los fosfenos y los programas de rehabilitación que pueden ser necesarios para optimizar la funcionalidad del implante.

Para poder otorgarle al paciente la mejor agudeza visual, la resolución del implante debe ser máxima. Las herramientas para la evaluación de la visión protésica deben permitir la cuantificación del rendimiento del implante que van desde la simple percepción de la luz, la dirección y el

movimiento, hasta las mejoras en la capacidad de los receptores para completar tareas diarias rutinarias como la evitación de obstáculos, el aseo personal y la preparación de alimentos.

Para los estudios de viabilidad del Argus II y Alpha IMS, han sido evaluados mediante diversas pruebas de agudeza visual, como la Evaluación Básica de Luz y Movimiento (BALM), prueba de reLandolt C, letras individuales y palabras de 2 a 4 letras de longitud o movimiento de rectángulos de alto contraste en el ordenador. La prueba BALM consiste en la detección de luz en uno de los cuatro cuadrantes, y evalúa la capacidad del dispositivo para mejorar las habilidades de localización de la luz. En la prueba de reLandolt C, los receptores deben identificar la orientación de la letra C, presentando los sujetos en una sala oscura utilizando un ordenador a 57cm de distancia de visión. (Stingl et al., 2013) también informaron sobre las experiencias de los receptores con las actividades de la vida diaria, como el reconocimiento y la localización de objetos, y la navegación por el entorno.

La traslación directa de la aplicabilidad de estas técnicas a los receptores de implantes corticales puede ser complicada por las diferencias en la naturaleza de la visión protésica cortical frente a la retiniana. Técnicas como el escaneo de la cabeza serán probablemente necesarias para optimizar la funcionalidad de los futuros implantes de prótesis corticales y, por tanto, tendrán que incorporarse a los procedimientos de evaluación de las prótesis. (Chen et al., 2009)

La falta de pruebas y sistemas de puntuación estándar, limita la capacidad de los investigadores para comparar los resultados. Es así, que hoy en día no se cuenta con un método instrumental acertado para medir los resultados visuales con una visión artificial. Es importante pues, que los investigadores de prótesis visuales no solo hagan hincapié en las pruebas de agudeza visual, sino que también puedan llegar a desarrollar una serie de pruebas estándar apropiadas para esta visión y así poder medir la funcionalidad de estos aparatos.

4.4 Perspectivas del futuro

Respecto a los implantes retinianos estudiados, se han podido obtener resultados prometedores que promueven seguir investigando a fin de conseguir resultados parecidos a una visión normal y así ir mejorando los dispositivos.

Las futuras prótesis visuales corticales probablemente provocarán varios centenares o más de fosfenos, muchos más de los que fueron reportados por cualquier receptor de implante cortical anterior. Por lo tanto, la forma en que se procesan las imágenes visuales antes de la reconstrucción con fosfenos es de gran importancia y es un tema de investigación en curso. Aunque hasta la fecha ningún implante visual cortical ha obtenido la aprobación reglamentaria; se está llevando a cabo un importante trabajo para comprender y abordar importantes cuestiones de ingeniería, quirúrgicas, biológicas y psicofisiológicas, con el objetivo de desarrollar una prótesis visual cortical funcional, operada de forma inalámbrica, con un rendimiento estable a largo plazo y un perfil de seguridad aceptable.

Asimismo, en cuanto al uso de estimulación de LGN, aún está en fase de estudio en animales. Aunque los resultados muestran una posible producción de percepciones visuales, aún queda mucho trabajo por hacer para poder emplearla en uso humano. Así, este tipo de implantes podría ser prometedor para aquellos pacientes con daño en células ganglionares y al nervio óptico, así como para pacientes con glaucoma y neuropatía óptica. Dando lugar a una mayor resolución, debido a la proyección de la región foveal en el LGN (superior a la retina), sin tener que someterse a una técnica quirúrgica mucho más arriesgada que las de implantación para la estimulación cerebral profunda.

Desgraciadamente, como ya se ha mencionado anteriormente, el desarrollo de una prótesis funcional a nivel del nervio óptico está muy lejos de suceder. Aún quedan muchos factores perjudiciales (nombrados en el apartado 4.1.3) que combatir por tal de dar vida a este tipo de implantes.

5. Conclusiones

Las prótesis retinianas que existen a día de hoy, son parte de las opciones de tratamiento para rehabilitar pacientes con discapacidad visual debido a enfermedades que afecten a los fotorreceptores o células del epitelio pigmentario de la retina. Para estos pacientes, estos dispositivos suponen de gran utilidad para lograr que reconozcan formas y objetos, tengan un mejor desempeño en su movilidad e incluso poder llegar a leer; así como mejorar a sobrellevar su patología. A pesar de los mejores resultados obtenidos con cada prótesis, aún se obtienen visiones que están por debajo del límite de la ceguera legal (20/200) y no les permite a los pacientes recuperar su autonomía completa, pero sí una mejora impresionante en su calidad de vida. Hoy en día, sólo hay dos prótesis comercializadas para su uso en humanos: el implante retiniano Alpha IMS y el implante epirretiniano Argus II. Cada uno de los dispositivos tiene sus características particulares, el implante epirretiniano Argus II capta la imagen por medio de una cámara en unas gafas y la estimulación en la retina es en las células ganglionares por medio de una matriz de 60 electrodos de platino; mientras que el implante retiniano Alpha IMS captura la imagen y estimula las células bipolares de manera simultánea usando una matriz de electrodo-microfotodiodo de óxido de iridio de 1500 electrodos en el espacio subretiniano. Sin embargo, con ambos se han obtenido resultados muy similares y prometedores que invitan a que se realicen mejoras a los dispositivos y se sigan investigando alternativas para poder ofrecer a los pacientes opciones que poco a poco vayan alcanzando resultados que se asemejen a la visión natural o que por lo menos les hagan tener una visión funcional.

Aunque los CP no son propensos a ser utilizados en los implantes actuales, sus potenciales ventajas físicas y eléctricas marcan a los CP como un prometedor material para mejorar la viabilidad de los bioelectrodos. En el caso de los ojos biónicos, los avances actuales en materia de electrodos que utilizan electrodos de platino no pueden ser expresamente más pequeños sin dejar de distribuir la carga necesaria. Una mayor minimización del tamaño del electrodo, en términos de magnitud, al tiempo que se mantiene la entrega de carga eficiente, junto con la seguridad, podría traer consigo un importante crecimiento de la percepción virtual para el receptor del implante. Paralelamente al avance de los electrodos, los CP por sus propiedades, pueden ayudar potencialmente a una nueva generación de tecnología de bioelectrodos, específicamente en el campo de la biofuncionalidad, que apoyaría al crecimiento y la supervivencia de las células.

Se ha observado que, al aplicar los electrodos in vivo, se perciben reacciones de tejido cicatrizal. Por lo tanto, para contrarrestar esto, se pueden integrar fármacos en los CP que liberarán el fármaco en el lugar de implantación, lo que promoverá el proceso neuronal y suprimirá la inflamación hacia el electrodo del CP. Asimismo, el desarrollo de CP biológicamente incorporados para las técnicas de interfaz neuronal sigue siendo objeto de disputa; así, las nuevas estrategias de construcción de sistemas compuestos con hidrogeles o elastómeros ofrece una oportunidad para desarrollar recubrimientos CP estables y duraderos.(Parashar et al., 2020)

6. Bibliografía

- [1] Ahuja, A. K., & Behrend, M. R. (2013). The Argus™ II retinal prosthesis: Factors affecting patient selection for implantation. In *Progress in Retinal and Eye Research* (Vol. 36, pp. 1–23). <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.01.002>
- [2] Ayton, L. N., Blamey, P. J., Guymer, R. H., Luu, C. D., Nayagam, D. A. X., Sinclair, N. C., Shivdasani, M. N., Yeoh, J., McCombe, M. F., Briggs, R. J., Opie, N. L., Villalobos, J., Dimitrov, P. N., Varsamidis, M., Petoe, M. A., McCarthy, C. D., Walker, J. G., Barnes, N., Burkitt, A. N., ... Allen, P. J. (2014a). First-in-human trial of a novel suprachoroidal retinal prosthesis. *PLoS ONE*, *9*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115239>
- [3] Brandli, A., Luu, C. D., Guymer, R. H., & Ayton, L. N. (2016). Progress in the clinical development and utilization of vision prostheses: An update. In *Eye and Brain* (Vol. 8, pp. 15–25). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/EB.S70822>
- [4] Chen, S. C., Suaning, G. J., Morley, J. W., & Lovell, N. H. (2009). Simulating prosthetic vision: II. Measuring functional capacity. In *Vision Research* (Vol. 49, Issue 19, pp. 2329–2343). <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.07.003>
- [5] Chow, A. Y., Bittner, A. K., & Pardue, M. T. (2010). THE ARTIFICIAL SILICON RETINA IN RETINITIS PIGMENTOSA PATIENTS (AN AMERICAN OPHTHALMOLOGICAL ASSOCIATION THESIS). In *Trans Am Ophthalmol Soc* (Vol. 108).
- [6] Conway, B. R. (2014). Color signals through dorsal and ventral visual pathways. In *Visual Neuroscience* (Vol. 31, Issue 2, pp. 197–209). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0952523813000382>
- [7] da Cruz, L., Dorn, J. D., Humayun, M. S., Dagnelie, G., Handa, J., Barale, P. O., Sahel, J. A., Stanga, P. E., Hafezi, F., Safran, A. B., Salzmann, J., Santos, A., Birch, D., Spencer, R., Cideciyan, A. v., de Juan, E., Duncan, J. L., Elliott, D., Fawzi, A., ... Greenberg, R. J. (2016). Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System

- Clinical Trial. *Ophthalmology*, 123(10), 2248–2254.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.049>
- [8] Fernandes, R. A. B., Diniz, B., Ribeiro, R., & Humayun, M. (2012). Artificial vision through neuronal stimulation. In *Neuroscience Letters* (Vol. 519, Issue 2, pp. 122–128).
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.063>
- [9] Fitzpatrick, D. (Reader in B. engineering). (n.d.). *Implantable electronic medical devices*.
- [10] Klauke, S., Goertz, M., Rein, S., Hoehl, D., Thomas, U., Eckhorn, R., Bremmer, F., & Wachtler, T. (2011). Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(1), 449–455. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4410>
- [11] Lewis, P. M., & Rosenfeld, J. v. (2016). Electrical stimulation of the brain and the development of cortical visual prostheses: An historical perspective. In *Brain Research* (Vol. 1630, pp. 208–224). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.08.038>
- [12] Lorach, H., Marre, O., Sahel, J. A., Benosman, R., & Picaud, S. (2013). Neural stimulation for visual rehabilitation: Advances and challenges. In *Journal of Physiology Paris* (Vol. 107, Issue 5, pp. 421–431). <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2012.10.003>
- [13] Parashar, K., Prajapati, D., McIntyre, R., Kandasubramanian, B., & Kandasubramanian, B. (2020). Advancements in Biological Neural Interfaces Using Conducting Polymers: A Review. In *Industrial and Engineering Chemistry Research* (Vol. 59, Issue 21, pp. 9707–9718). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c00174>
- [14] Saini, M. (2015). Implant biomaterials: A comprehensive review. *World Journal of Clinical Cases*, 3(1), 52. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i1.52>
- [15] Schiller, P. H., & Tehovnik, E. J. (n.d.). *Visual Prosthesis*.
- [17] Shen, Y., Shen, H., Guo, D., Sun, X., Sun, Y., Hong, N., Wang, X., Xie, C., Zhao, Y., He, Q., Jin, L., Wen, Y., Jiang, B., Yu, C., Zhu, M., Cai, F., & Dai, J. (2020). Recent developments in regenerative ophthalmology. In *Science China Life Sciences* (Vol. 63, Issue 10, pp. 1450–1490). Science in China Press. <https://doi.org/10.1007/s11427-019-1684-x>
- [18] Stingl, K., Bartz-Schmidt, K. U., Besch, D., Braun, A., Bruckmann, A., Gekeler, F., Greppmaier, U., Hipp, S., Hortdorfer, G., Kernstock, C., Koitschev, A., Kusnyerik, A., Sachs, H., Schatz, A., Stingl, K. T., Peters, T., Wilhelm, B., & Zrenner, E. (2013). Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 280(1757). <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.0077>
- [19] Stingl, K., Bartz-Schmidt, K. U., Besch, D., Chee, C. K., Cottrill, C. L., Gekeler, F., Groppe, M., Jackson, T. L., MacLaren, R. E., Koitschev, A., Kusnyerik, A., Neffendorf, J., Nemeth, J., Naeem, M. A. N., Peters, T., Ramsden, J. D., Sachs, H., Simpson, A., Singh, M. S., ...

- Zrenner, E. (2015). Subretinal Visual Implant Alpha IMS - Clinical trial interim report. *Vision Research*, 111, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2015.03.001>
- [20] Willoughby, C. E., Ponzin, D., Ferrari, S., Lobo, A., Landau, K., & Omid, Y. (2010). Anatomy and physiology of the human eye: Effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function - a review. In *Clinical and Experimental Ophthalmology* (Vol. 38, Issue SUPPL. 1, pp. 2–11). <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02363.x>
- [21] Yue, L., Weiland, J. D., Roska, B., & Humayun, M. S. (2016). Retinal stimulation strategies to restore vision: Fundamentals and systems. In *Progress in Retinal and Eye Research* (Vol. 53, pp. 21–47). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.05.002>