



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

IMPLANTES RETINIANOS

AUTORA: Eva Jiménez Nieto





UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

TRABAJO FIN DE GRADO: IMPLANTES RETINIANOS

AUTORA: Eva Jiménez Nieto

PRESENTACIÓN: Facultad de Farmacia (Sevilla), Julio de 2022.

DEPARTAMENTO: Bioquímica y Biología Molecular

TUTOR: Antonio José Herrera Carmona

TIPOLOGÍA DEL PROYECTO: Revisión bibliográfica.



RESUMEN:

El ojo está formado por múltiples estructuras complejas, perfectamente complementadas entre sí para generar el fenómeno de la visión. Cualquier desajuste en la vía visual puede tener implicaciones negativas que van desde la pérdida parcial de visión hasta la ceguera total. En las enfermedades degenerativas de la retina como la Retinosis Pigmentaria o la Degeneración Macular Asociada a la Edad, la pérdida visual se produce de manera progresiva e irreversible, limitando cada vez más la vida de millones de personas que las padecen. En estos casos, la retina externa va perdiendo su función debido al deterioro gradual de sus células fotorreceptoras.

Desgraciadamente, en la actualidad estas patologías no disponen de un tratamiento efectivo para su cura, por lo que se está investigando en diferentes estrategias terapéuticas que podrían ralentizar la progresión de la misma. Una de ellas es el desarrollo de dispositivos electrónicos capaces de restaurar parte de la visión perdida, reemplazando la zona afectada. Estos dispositivos pueden ser implantados en la subretina, la epirretina o en el espacio supracoroideo.

Un requisito principal para su implantación y posterior éxito es que el circuito neuronal retiniano debe estar mínimamente conservado para hacer posible que la información captada por estos implantes alcance la última estructura del sistema visual, el cerebro.

La visión artificial obtenida con estos implantes puede considerarse un complemento para mejorar las condiciones de ceguera o baja visión. Los programas de rehabilitación son imprescindibles en la mejora de las habilidades del paciente, ya que les ayuda a ganar calidad de vida e independencia.

***Palabras claves:* Implantes retinianos, retina, visión artificial, DMAE, Retinosis Pigmentaria, degeneración retiniana.**

***Abreviaturas:* AV agudeza visual; CE certificado europeo; CV campo visual, DMAE degeneración macular asociada a la edad; EPR epitelio pigmentario de la retina; FDA administración de alimentos y medicamentos; GMPc monofosfato de guanosina; NGL núcleo geniculado lateral, OCT tomografía de coherencia óptica; PIO presión intraocular; RP retinosis pigmentaria; STS sistema de estimulación supracoroideo-transescleral; VPU unidad de procesamiento de vídeo.**

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Estructura del globo ocular	5
1.1.1 La retina	6
1.1.2 Procesamiento visual humano	9
1.1.3 Enfermedades degenerativas de la retina.....	13
1.1.3.1 Principales estrategias terapéuticas en desarrollo.....	15
2. OBJETIVOS	16
3. METODOLOGÍA.....	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4.1 Concepto de visión artificial e implante retiniano	17
4.1.1 Estimulación eléctrica de la retina	18
4.1.2 Percepción de imágenes con implantes retinianos.....	20
4.1.3 Implantes epirretinianos	21
4.1.3.1 Argus II	22
4.1.4 Implantes subretinianos	24
4.1.4.1 Alpha-IMS.....	24
4.1.5 Implantes supracoroideos	26
4.1.5.1 Sistema de estimulación supracoroidea-transescleral (STS).....	27
4.1.6 Ensayos clínicos	28
4.1.7 Comparativa entre implantes.....	30
4.2 Rehabilitación en pacientes con visón artificial	31
5. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS	32
6. BIBLIOGRAFÍA	34

1. INTRODUCCIÓN

La mayoría de las enfermedades distróficas y degenerativas de la retina se producen debido a factores ambientales o mutaciones genéticas que desencadenan la apoptosis celular de los fotorreceptores. Esto tiene como consecuencia un deterioro progresivo y la pérdida de la funcionalidad de estas células, lo que conlleva una pérdida permanente de las capacidades visuales de las personas que las padecen (Den Hollander et al., 2010; García-Ayuso et al., 2019)

Debido al aumento de la expectativa de vida que se ha producido en las últimas décadas, la prevalencia de estas enfermedades ha crecido mucho ya que su factor de riesgo principal es la edad (Li et al., 2017).

En los últimos años se han realizado múltiples estudios que han proporcionado una mejor comprensión de los mecanismos genéticos y la fisiopatología asociada a los diferentes tipos de degeneraciones y distrofias retinianas que conducen a la ceguera. Esto ha facilitado el desarrollo de estrategias terapéuticas y tecnológicas, aún en estudio, para retardar y/o detener la pérdida visual progresiva, y para restaurar potencialmente un cierto grado de función visual (Den Hollander et al., 2010).

El principio básico por el que se rigen todos los implantes retinianos es la sustitución de la función de los fotorreceptores afectados (Lin et al., 2015). Esta revisión bibliográfica se centrará en la descripción y comparación de los distintos modelos de implantes retinianos, uno de los métodos más innovadores de restauración parcial de la visión en personas con poca utilidad de las células de la parte externa de la retina por el estado avanzado de la enfermedad (Den Hollander et al., 2010; García-Ayuso et al., 2019).

1.1 Estructura del globo ocular

El ojo está formado por estructuras bastante complejas, perfectamente complementadas entre sí para ofrecer la mejor visión posible. El globo ocular de los vertebrados está formado principalmente por 3 capas concéntricas (García-Porrero, 2020):

-Capa externa o fibrosa: La forman la esclera y la córnea unidas mediante el limbo esclerocorneal.

- Capa intermedia o úvea: Capa vascularizada localizada entre la córnea y el cristalino, la retina y la esclerótica, formada por el iris y el cuerpo ciliar en la parte anterior y la coroides en la posterior.

-Capa interna o nerviosa: Formada por la retina, una delgada lámina compuesta por varias capas de tejido neural que cubren la parte más interna del globo ocular. Su extensión va desde la ora serrata, la zona colindante con el cuerpo ciliar, hasta el nervio óptico.

1.1.1 La retina

En el ser humano, la retina ocupa tres cuartas partes de la región interna posterior de nuestro globo ocular. Tiene su origen embriológico en el neuroectodermo, siguiendo la formación de la copa óptica, y por ello se considera una prolongación del sistema nervioso central (Urtubia, 2017).

Desde el punto de vista estructural y funcional, la retina se puede organizar en diez capas de las que nueve forman la neurorretina y la restante formaría el epitelio pigmentario. Ordenadas desde la más interna a la más externa son:

-**Neurorretina:** Es la parte más interna, compuesta por las neuronas que hacen que esta sea la porción fotosensible de la retina. Se divide en distintas capas, que desde la más interna a la más externa son:

- 1.- Membrana limitante interna. Lámina basal de las células de Müller que separa el límite interno de la retina del humor vítreo.
- 2.- Capa fibrosa nerviosa. La componen los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico. Representa el 40% de la masa total de la retina.
- 3.- Capa de células ganglionares. La forman los somas de las células ganglionares,

- 4.- Capa plexiforme Interna. Trama de prolongaciones celulares que producen diferentes conexiones sinápticas entre las células ganglionares, las amacrinas y las bipolares.
- 5.- Capa nuclear interna. En su zona más periférica se encuentran las células bipolares y horizontales, el cuerpo ciliar y el núcleo de las células de Müller, y en la zona más interna las células amacrinas e interplexiformes.
- 6.- Capa Plexiforme Externa. Donde se produce la conexión sináptica entre los fotorreceptores y las células bipolares.
- 7.- Capa Nuclear externa. Formada por los núcleos celulares de las células fotorreceptoras.
- 8.- Membrana Limitante externa. Prolongaciones de células de Müller que acompañan a los fotorreceptores y externamente a una serie de uniones tipo mácula adherente (Urtubia,2017).
- 9.- Segmento externo de fotorreceptores. La retina posee aproximadamente 120 millones de bastones y 6 millones de conos. Por encima de la fóvea se encuentra la mayor densidad de bastones y en los cuadrantes centrales la mayor densidad de conos (Den Hollander et al., 2010).

A nivel visual, la zona más importante es la mácula, situada en la zona central del polo posterior del ojo. Dentro del área de la mácula se encuentra la fóvea, que le otorga a la retina su mayor potencial de agudeza visual (AV). Solo está formada por conos, de ahí a que su estructura posea una depresión por la ausencia de las demás capas de la retina (Urtubia, 2017).

Los bastones son los encargados de la visión en condiciones de baja luminosidad; su pérdida produce la ceguera nocturna, disminución de la percepción del movimiento de los objetos en esas condiciones y también de la percepción de formas. Los bastones no distinguen diferencias en el color, ya que todos contienen el mismo pigmento visual, la rodopsina. Por el contrario, los conos son los responsables de la respuesta fotópica, es decir, que funcionan en condiciones de alta luminosidad, permitiendo una mejor AV al individuo. A diferencia de los bastones, los conos poseen pigmentos diferentes (conopsinas o pigmentos del color) más sensibles a determinados longitudes de onda

(azul, verde y rojo). La pérdida progresiva de células fotorreceptoras llevaría a una ceguera funcional (Serrano et al., 2006).

En la fóvea, la retina contiene la mayor concentración de conos; sin embargo, en la zona periférica, aunque están presentes los dos tipos de fotorreceptores, el número de bastones supera al de conos.

Las características estructurales comunes a ambos fotorreceptores son las siguientes:

- Contienen una parte especializada dedicada a la fototransducción, el segmento externo.
- Poseen un segmento interno en el que se aloja el núcleo, en el que se realiza la sinapsis con las células bipolares y otras interneuronas que poseen receptores del ácido glutámico liberado por los fotorreceptores (Lledó et al., 2010).

-Epitelio pigmentario de la retina (EPR): Se trata de la capa más externa que compone la retina. Colinda con los fotorreceptores en la zona apical y con una capa vascular, la coroides, en su zona basal. Está formada por células polarizadas con un color oscuro debido al pigmento melanina que contienen. El EPR del ojo humano está formado aproximadamente por 3,5 millones de células epiteliales con forma hexagonal (Den Hollander et al., 2010).

Este absorbe toda la luz que no incidió sobre los fotorreceptores y que, por lo tanto, no participa en la fototransducción, impidiendo que la imagen se distorsione por la luz reflejada. La existencia del EPR es esencial para la supervivencia de la capa fotorreceptora y corioidea. Su función es soportar y nutrir a las células fotorreceptoras y los capilares de la coroides (Den Hollander et al., 2010).

Para obtener información cualitativa y cuantitativa de las microestructuras de la retina se utiliza una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva conocida como Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), que permite evaluar las partes o capas afectadas de forma detallada y hacer un seguimiento de las distintas afectaciones retinianas (López et al., 2013).

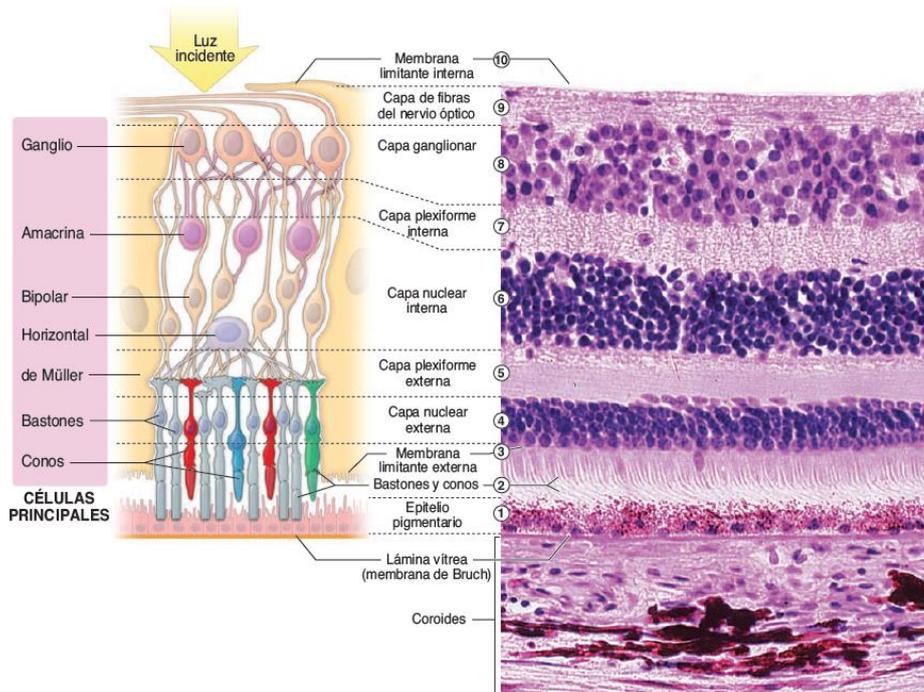


Figura 1: Ilustración de la distribución en capas de las diferentes células de la retina y la dirección de la penetración de la luz incidente en ellas. Extraída de la página web Qizlet.com

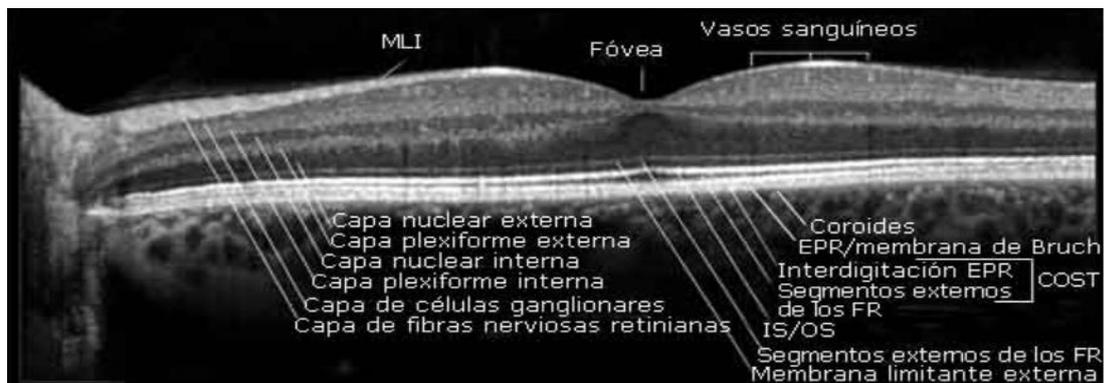


Figura 2: Imagen real de las estructuras maculares (imagen tomada mediante Tomografía de Coherencia óptica). (López et al., 2013)

1.1.2 Procesamiento visual humano

En general, el proceso de percepción visual se basa en el siguiente mecanismo: Los objetos emiten o reflejan radiaciones luminosas a diferentes longitudes de onda; esta luz entra en el globo ocular por la pupila, un esfínter que se contrae o dilata por la acción de los músculos del iris en función de la cantidad de luz que llega. A continuación, el estímulo luminoso atraviesa varios medios transparentes (en este orden, la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el humor vítreo) hasta formar una imagen óptica invertida

en la retina, la parte fotosensible del sistema visual. Como ya se ha mencionado, en la retina se alojan los fotorreceptores (conos y bastones) que en su zona de unión con el epitelio pigmentario retiniano convierten la señal luminosa en electroquímica (**fenómeno de transducción**) (Serrano et al., 2006). Estas señales son procesadas por las diferentes células de la retina; las células horizontales permiten la conexión entre conos y bastones y las amacrinas se encargan de conectar las bipolares con las ganglionares haciendo posible la transferencia de información; los axones de éstas últimas se unen formando el nervio óptico, que envía la información al cerebro (Torrades y Pérez-Sust, 2008). Ya que la capa de células ganglionares y sus axones están en la parte interior del ojo, el nervio óptico debe atravesar todas las capas de la retina para salir del ojo y dirigirse al cerebro. El punto de unión de los axones de las células ganglionares se conoce como disco óptico o punto ciego. Esta zona carece de fotorreceptores, por lo que no es sensible a la luz (Torrades y Pérez-Sust, 2008; García-Porrero, 2020).

El quiasma óptico es una estructura única donde se entrecruzan los nervios ópticos de ambos ojos; con ello, las fibras nasales decusan al hemisferio cerebral contrario; sin embargo las temporales son ipsilaterales, por lo que el lado derecho lleva información visual del hemicampo temporal derecho y el hemicampo nasal del ojo izquierdo y el lado izquierdo los contralaterales (Torrades y Pérez-Sust, 2008).

Las células ganglionares no son funcionalmente homogéneas, sino que existen diferentes subpoblaciones celulares especializadas en funciones propias, proyectando sus axones a diferentes áreas del mesencéfalo. A través del núcleo geniculado lateral (NGL) del tálamo, estos haces nerviosos procedentes de la retina llegan hasta la corteza visual del cerebro, donde se lleva a cabo todo el procesamiento cognitivo superior, es decir el procesamiento e integración de información espacial del entorno (Torrades y Pérez-Sust, 2008).

Fenómeno de fototransducción:

El proceso de fototransducción consiste en una serie de reacciones químicas mediante las cuales los fotones son absorbidos por los fotorreceptores de la retina, que a su vez producen impulsos nerviosos que el cerebro es capaz de interpretar. Este proceso se

lleva a cabo en el segmento externo de los conos y los bastones, lugar donde se encuentran ubicados los pigmentos visuales. Estos pigmentos son los encargados de la absorción de la luz. Este proceso se lleva a cabo gracias a las modificaciones que sufre el potencial de membrana de los fotorreceptores, impulsado por el intercambio de iones que se produce en las condiciones que se mencionarán a continuación (Kolb et al., 1995; Serrano et al., 2006).

El monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) actúa como mensajero intracelular de la señal luminosa. La cantidad de GMPc viene determinada por la actuación de dos enzimas: la guanilil ciclasa, que forma GMPc a partir de GTP, y la fosfodiesterasa de GMPc, que lo convierte a su forma inactiva. Los estímulos luminosos del exterior activan a la fosfodiesterasa de GMPc y controlan así la concentración de GMPc en los fotorreceptores (Serrano et al., 2006).

La absorción de los fotones por el pigmento visual de la rodopsina es el primer evento molecular de la transducción visual. Este pigmento tiene una configuración bastante inestable; está formado por una proteína, la opsina, y un cromóforo que absorbe la luz, conocido como retinal. La rodopsina pasa a su estado activo a causa de la isomerización que sufre el retinal, que pasa rápidamente de *11-cis-retinal* a la forma *todo-trans-retinal*. El cambio conformacional de la rodopsina activa una proteína G particular, la transducina, que se une al GTP. Este complejo vuelve a enlazar con la subunidad reguladora de la fosfodiesterasa de GMPc, activando la acción de la misma y disminuyendo significativamente su concentración en el interior de la célula fotorreceptora (Kolb, 1995; Serrano et al., 2006).

Los fotorreceptores disponen de canales de Na^+ que se activan directamente por GMPc. En condiciones de baja luminosidad, la cantidad de GMPc concentrada en los fotorreceptores es suficiente para mantener abiertos estos canales. Originalmente, el exterior de la membrana contiene una mayor concentración de Na^+ que el interior, por lo que comienzan a pasar iones desde el exterior hacia el interior de la célula, originando una corriente positiva llamada corriente de oscuridad. Se produce así una despolarización, ya que en el fotorreceptor se crea un potencial de membrana más positivo que el que existe en reposo. Este proceso permite la entrada, por gradiente electroquímico ya existente, de otros iones como Ca^{2+} , permitiendo la liberación de

glutamato (el neurotransmisor presente en los fotorreceptores), que alcanza los receptores de glutamato de las células bipolares de la retina. La activación de estos receptores desencadena potenciales de acción que provocan la liberación de glutamato por las terminaciones nerviosas de las células bipolares, lo que activa a las células ganglionares. Estas células, como ya hemos mencionado anteriormente, son las que conducen la información eléctrica al nervio óptico y de ahí hasta las regiones del cerebro que procesan la información visual (Serrano et al., 2006; Torrades y Pérez-Sust, 2008; Urtubia, 2017).

En condiciones de luminosidad, como ya se ha comentado anteriormente, la activación de la fosfodiesterasa de GMPc por la transducina disminuye la concentración de GMPc. La membrana de los fotorreceptores se hiperpolariza, ya que los canales de Na^+ se cierran y consecuentemente también los de Ca^{2+} , cesando la liberación del neurotransmisor y la estimulación de las células ganglionares (Serrano et al., 2006; Torrades y Pérez-Sust, 2008; Urtubia, 2017).

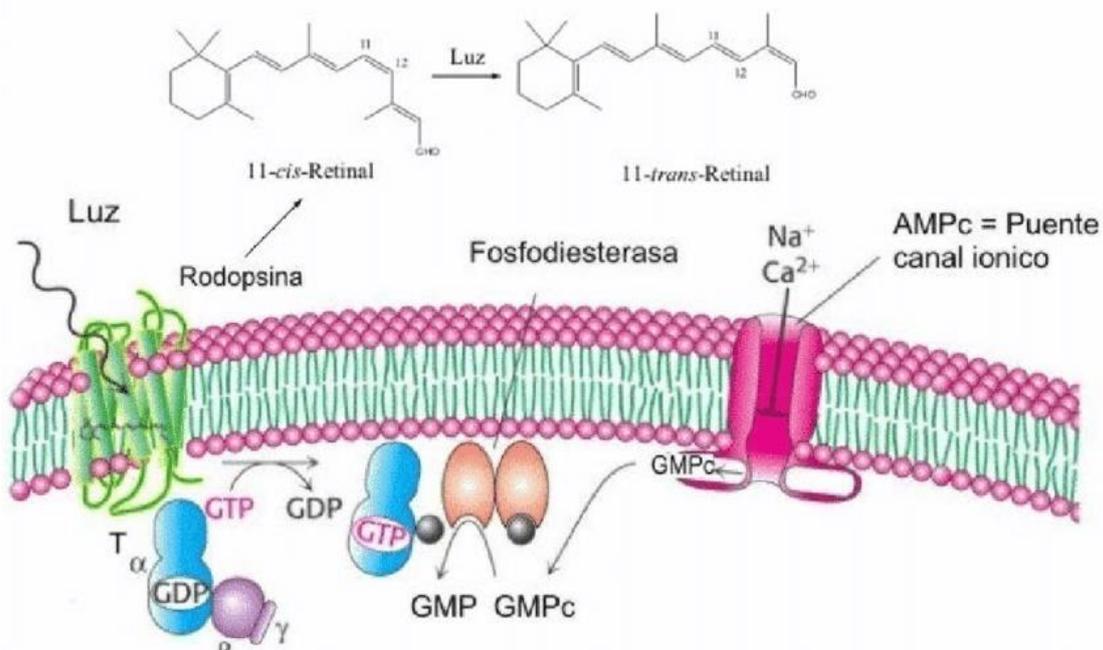


Figura 3: Esquema del proceso de transducción visual en vertebrados. Imagen extraída de Scientific Diagram.

1.1.3 Enfermedades degenerativas de la retina

Para que se produzca un correcto desarrollo y funcionamiento de la retina es necesario un equilibrio preciso en los procesos de proliferación, diferenciación y muerte celular programada. Existen mutaciones genéticas y factores ambientales capaces de alterar las proteínas implicadas en los procesos de transducción visual o el ciclo de los pigmentos visuales, provocando de esta forma la muerte de las células fotorreceptoras y el EPR y contribuyendo al desarrollo de numerosas enfermedades distróficas y degenerativas de la retina (Den Hollander et al., 2010).

Este tipo de enfermedades antes se pensaba que solo afectaba a la capa de fotorreceptores y al EPR dejando la retina intacta. No obstante hace relativamente poco se demostró que en etapas muy avanzadas de la enfermedad la degeneración completa de células fotorreceptoras provoca a continuación una cascada de eventos conocida como remodelación retiniana que provocaría la pérdida de células ganglionares. El proceso degenerativo comprende cuatro fases: 1. estrés y pérdida de bastones; 2. degeneración de conos y afectación de células de microglía, Müller y RPE; 3. remodelación de tejidos, incluido el cableado, muerte neuronal y desorganización de las neuronas de la retina; y 4. neurodegeneración progresiva. Esta remodelación de la retina interna podría amenazar los enfoques terapéuticos que tratan las degeneraciones de la retina mediante la sustitución de fotorreceptores, ya que las células ganglionares son las únicas capaces de llevar la información visual al cerebro, por lo que lo ideal sería que se aplicasen cuando todavía no se ha producido el proceso de remodelación neuronal (Khanna, 2016; García-Ayuso et al., 2019)

La degeneración retiniana es una de las causas más comunes de discapacidad visual y ceguera en el mundo. La retinosis pigmentaria (RP) y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) son algunas de las formas más predominantes de degeneración retiniana (Yue et al., 2016). En la *Tabla 1* se muestran las características principales de estas enfermedades.

Tabla 1: Características generales de Retinosis Pigmentaria y DMAE.

	<u>RETINOSIS PIGMENTARIA</u>	<u>DMAE</u>
Parte de la retina afectada	Destrucción de fotorreceptores, principalmente de bastones (<i>García et al., 2015; Li et al., 2017</i>).	Desestructuración del EPR y pérdida de conos, principalmente (<i>Fernández, 2017</i>).
Factores que aceleran el progreso de la enfermedad.	-Carácter genético y hereditario. -Factores ambientales como sobreexposición solar. -Ingesta de determinados medicamentos. -Malos hábitos. -Envejecimiento (<i>García et al., 2015; Li et al., 2017</i>)	- Carácter genético y hereditario. -Factores ambientales. -Enfermedades cardiovasculares. -Trastornos endocrinos. -Malos hábitos (tabaquismo, dietas ricas en grasas...). -Envejecimiento. -Raza caucásica. (<i>Fernández, 2017; Ruiz de Adena, 2018</i>).
Edad de aparición	A cualquier edad, principalmente entre los 20 y 65 años (<i>García et al., 2015; Li et al., 2017</i>).	A partir de los 60 años (<i>Fernández, 2017</i>).
Campo de visión afectado	Periférico medio; se extiende gradualmente dejando una isla de visión central (<i>García et al., 2015; Li et al., 2017</i>).	Distorsión y pérdida irregular de la visión central (<i>Fernández, 2017</i>).
Principales signos en el fondo de ojo	Atenuación del árbol vascular retiniano, palidez papilar, espículas óseas en la periferia y atrofia macular (<i>García et al., 2015; Li et al., 2017</i>).	-DMAE seca o atrófica: Drusas duras o blandas en la zona macular, engrosamiento de la membrana de Bruch y atrofia del EPR. -DMAE húmeda o exudativa: Neovascularización coroidea con fugas y exudados lipídicos (<i>Fernández, 2017; Ruiz de Adena, 2018</i>).
Síntomas principales	-Pérdida de visión nocturna y periférica (visión en túnel) y en fases avanzadas pérdida de visión central pudiendo llegar a ceguera completa. -Disminución de AV. -Dicromatopsias -Deslumbramientos y fotopsias (<i>García et al., 2015; Li et al., 2017</i>).	-DMAE seca o atrófica: Pérdida gradual de visión central. -DMAE húmeda o exudativa: Pérdida brusca de la visión central. En ambas discromatopsias y micropsias. (<i>Fernández, 2017</i>)

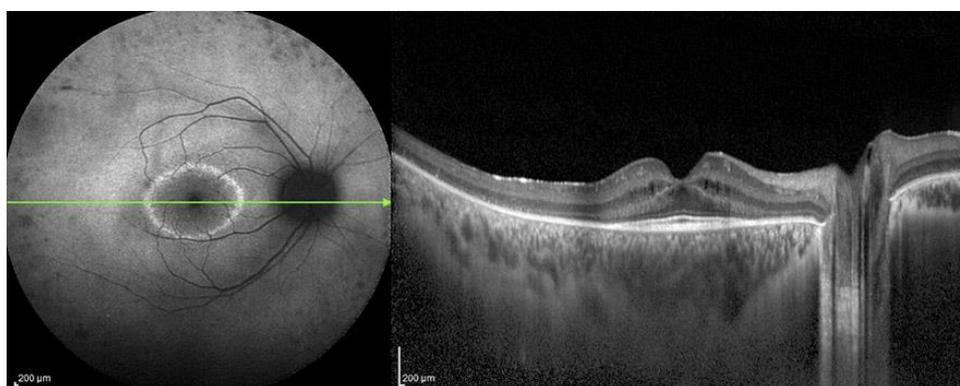


Figura 4: Fotografía del fondo de ojo y OCT macular en estadios avanzados de Retinosis pigmentaria con degeneración del EPR y la capa fotorreceptora. Imagen tomada de la página web de *Oftalvist.es*.

1.1.3.1 Principales estrategias terapéuticas en desarrollo

Actualmente las distrofias retinianas no tienen cura; sin embargo, se espera que en un futuro próximo se consigan tratamientos potencialmente efectivos para poner fin a estas patologías, evitando la pérdida de visión a los pacientes e incluso permitiendo su recuperación (Yue et al., 2016).

Hoy en día, son muy pocos los estudios que demuestran la eficacia y seguridad del abordaje terapéutico disponible para las distrofias de retina (Jones et al., 2017; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017). Las principales técnicas en desarrollo en la actualidad son:

-Terapias farmacológicas: Los agentes farmacológicos pueden compensar los defectos bioquímicos y podrían ser una buena elección en las ocasiones en los que se conocen algunos aspectos de la fisiopatología de la enfermedad.

-Neuroprotección: Se pretende conseguir un ambiente protector mediante la administración intravítrea de factores neutróficos, factores antiapoptóticos o de viabilidad derivados de los conos que prolonguen la supervivencia de los fotorreceptores.

-Implantes retinianos electrónicos: Reemplazo de la función de los fotorreceptores en pacientes con baja visión o ceguera debido a degeneraciones retinianas mediante prótesis artificiales. Para que el médico cirujano pueda asegurar el mayor éxito posible, debe comprobar mediante pruebas específicas que la retina interna está mínimamente preservada para que pueda establecer una conexión con los fotorreceptores excitados electrónicamente (Yue et al., 2016; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017).

-Terapia celular: Consiste en la obtención de células madres, embrionarias o maduras, para trasplantarlas posteriormente en el paciente con el objetivo de regenerar las células dañadas de la retina (Yue et al., 2016; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017; Ruiz de Adena, 2018).

-Terapia génica: Esta técnica consiste en inyectar en la retina un virus modificado que aporta al paciente copias normales del gen afectado para suplir su falta de función (Jones et al., 2017).

-Suplementos nutricionales: Las vitaminas A, E, B6 y otros suplementos como la luteína y el β -caroteno pueden tener efectos beneficiosos en la función visual de los individuos afectados (Yue et al., 2016; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017; Ruiz de Adena, 2018).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer los diferentes tipos de implantes de retina que existen, ya que son una de las alternativas innovadoras de recuperación de la visión en pacientes que tienen dañada la retina externa. Se llevará a cabo siguiendo la historia de su desarrollo, la descripción técnica de las diferentes prótesis y los resultados más relevantes de los ensayos clínicos de cada uno de ellas, así como la comparación de las mismas. Se incluye una valoración crítica de la utilidad y eficacia actual de este tipo de dispositivos y de sus perspectivas futuras.

3. METODOLOGÍA

Para la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda inicial centrada en los diferentes tipos de prótesis retinianas utilizadas en la actualidad, valorando su eficacia. También se ha indagado en la anatomía, la fisiología y la bioquímica del ojo humano en general, y en más profundidad de la retina, así como en algunas patologías oculares que producen degeneración de la misma. Las bases de datos utilizadas han sido PubMed, Web of Science, Elsevier y MedLine, seleccionando los artículos más relevantes en cada caso en función del tema. Solo se utilizaron referencias escritas en inglés y español que fueran de acceso abierto. Se utilizaron palabras clave en español y en inglés como “retinal implants”, “artificial vision”, “bionic eye”, “age-related macular degeneration”, “retinosis pigmentaria” o “retinal degeneration”. Cuando fue necesario se utilizaron otros términos para refinar la búsqueda. Para la descripción de los implantes se utilizaron

fundamentalmente artículos de revisión y los que incluían resultados reales de ensayos clínicos. No se ha establecido un límite temporal para las referencias ya que interesaba reflejar el desarrollo histórico de este campo. Además de las bases de datos anteriormente mencionadas, se incluyó información relevante obtenida en guías e informes clínicos extraídos de Google Scholar, así como de libros disponibles en línea en la biblioteca virtual de la Universidad de Sevilla.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Concepto de visión artificial e implante retiniano

El concepto de visión artificial se utilizó por primera vez en 1752, cuando Benjamin Franklin postuló que la vista y el oído podían recuperarse con el uso de la electricidad (Stingl y Zrenner, 2013).

Hasta el siglo XX no se produjo el primer avance significativo en el campo de la visión artificial, cuando en 1929 el neurocirujano alemán Foerster descubrió que al estimular eléctricamente un punto de la corteza occipital se producían señales de luz pseudo-visuales, los llamados fosfenos; su aparición en una posición específica del campo visual dependió del lugar de estimulación de la corteza visual. Este hallazgo fue apoyado por los estudios y ensayos experimentales y clínicos realizados en personas ciegas por Kraus y Schum y por Button y Putman en 1931 (Özmert y Arslan, 2019).

En la actualidad la investigación y el desarrollo de la visión artificial se centra principalmente en los implantes retinianos y en los implantes corticales (Özmert y Arslan, 2019). En esta revisión discutiremos especialmente las características más importantes de los implantes de retina actuales, sus ventajas y desventajas, el resultado funcional y sus limitaciones.

Los implantes retinianos son dispositivos que se desarrollan para reemplazar la función fotorreceptora del ojo humano mediante estimulación electrónica dependiente de la funcionalidad de las neuronas retinianas que han sobrevivido al proceso degenerativo, ya que serán estas últimas las que hagan posible el proceso de transferencia de información visual al cerebro (Stingl y Zrenner, 2013; Özmert y Arslan, 2019).

Esta restauración se consigue a través de corrientes generadas por microelectrodos que se implantan quirúrgicamente en zonas específicas de la superficie retiniana (Stingl y Zrenner, 2013; Khanna, 2016). Según su localización, se pueden clasificar en prótesis epirretinianas, subretinianas y supracoroideas (Garcia et al., 2017; Mills et al., 2017), como se muestra en la *Figura 4*.

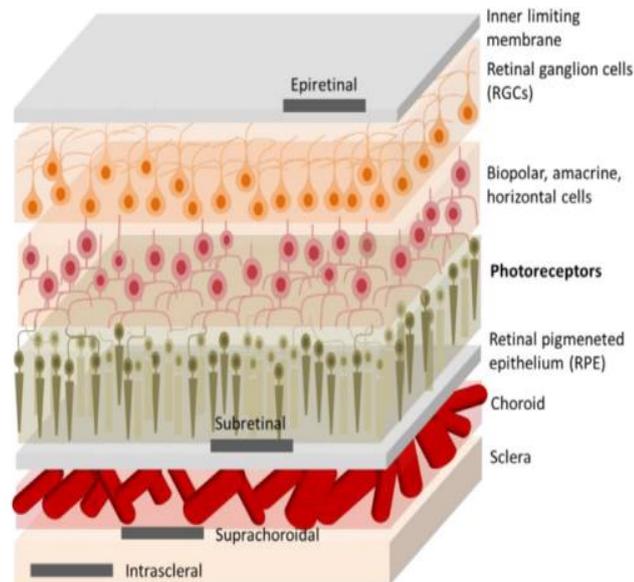


Figura 5: Ilustración de la localización epirretiniana, subretiniana y supracoroidea. Imagen tomada de Bareket et al., 2017.

4.1.1 Estimulación eléctrica de la retina

Para diseñar un implante exitoso que replique la funcionalidad del circuito neuronal de la vía visual es necesaria una comprensión detallada de las conexiones anatómicas y funcionales de ese circuito (Zaghloul y Boahen, 2007).

En las enfermedades degenerativas retinianas, el deterioro gradual de fotorreceptores incapacita a la retina para procesar y codificar la información visual proveniente del exterior, lo que culmina en una extensa migración neuronal, recableado y muerte de estas células, acompañada de una cascada de reorganización y remodelación dentro de la retina y el sistema nervioso central (Den Hollander et al., 2010; García et al., 2015; Yue et al., 2016; Fernández, 2017; Li et al., 2017). Esta plasticidad neuronal afecta a los sistemas protésicos de visión artificial, ya que son implantados en etapas tardías de la

discapacidad visual, donde ya existe una reorganización generalizada que limita el proceso de restauración visual (Bloch y Cruz, 2019).

Como en estos casos las capas externas están potencialmente perjudicadas, no se puede conseguir una alta densidad de fotorreceptores en la fóvea, por lo que estos dispositivos microelectrónicos no son capaces de restaurar la AV completa ni todas las capacidades visuales del paciente si no que solo convierten la ceguera en baja visión, ofreciendo a los pacientes la posibilidad de percibir la luz y reconocer objetos (Stingl y Zrenner, 2013; Khanna, 2016).

El desarrollo de una prótesis retiniana satisfactoria depende en gran medida de la disponibilidad de un número suficiente de neuronas diana secundarias (células ganglionares y bipolares) que estimuladas puedan generar fosfenos, de la efectividad de captación de imágenes, de su posterior transducción y de la capacidad de transmisión de señales hasta el NGL.

El objetivo es estimular directamente las células nerviosas internas de la retina con un patrón específico y ordenado de impulsos nerviosos usando una matriz de microelectrodos que se situará en contacto con la retina. La corriente generada pasará a través de los tejidos de la retina provocando una redistribución de cargas en la membrana celular de los axones, el soma y las dendritas, contribuyendo a una despolarización de las neuronas de la retina (Yue et al., 2016).

La mayoría de los electrodos de estos dispositivos tienen la capacidad de estimular cualquier célula retiniana. Funcionan creando un gradiente de voltaje a través del grosor del tejido retiniano que recorre toda la capa neuronal gracias a la propagación de un flujo de corrientes iónicas que transforma el potencial transmembrana de las células. De este modo se produce la liberación de neurotransmisores y la generación de potenciales de acción en las células ganglionares que proyectan la información al resto del cerebro (Aytton et al., 2020).

Para las prótesis epirretinianas se utiliza la estrategia de crear gradientes de voltaje utilizando estímulos catódicos (negativos) a diferencia de los estímulos anódicos (positivos) que se utilizan para la estimulación subretiniana (Aytton et al., 2020).

Por norma general las células ganglionares responden mejor a cambios rápidos de voltaje de 1000 Hz, las bipolares a 100 Hz y los fotorreceptores a 10 Hz, lo que significa que tanto la colocación del electrodo como el potencial de estimulación se pueden variar para dirigirse y activar una clase celular específica (Ayton et al., 2020).

Además de la excitación tisular eficaz de las células caben destacar también otros factores como la ubicación, la geometría, los materiales empleados para su construcción, los parámetros estimulantes como la polaridad, la duración, la frecuencia del pulso, la biocompatibilidad del material/tejido y el proceso quirúrgico, que también limitan la vida útil del implante (Dagnelie, 2012).

Actualmente la percepción visual provocada por la estimulación eléctrica de los implantes retinianos se basa en la retroalimentación del paciente; es decir el paciente es el que nos retransmite sus sensaciones y experiencias visuales (Tandon et al., 2021).

4.1.2 Percepción de imágenes con implantes retinianos

Los sujetos que portan estas prótesis pueden ver patrones de puntos de luz monocromáticos o "fosfenos". La calidad de la imagen percibida dependerá de factores como el número de electrodos o fotodiodos implantados, la estrategia de estimulación empleada y los niveles que puede identificar el paciente en la escala de grises (Ayton et al., 2020). Es decir una vez que el sistema captura las imágenes, sea por una cámara externa o por un sistema de fotodiodos, la ganancia de estas se ajusta al brillo del fondo y tono de grises para optimizarla y posteriormente se pixeliza dependiendo del número y disposición de los electrodos (Dagnelie, 2012).

La visión artificial obtenida con estas prótesis se aleja bastante de la visión natural de una persona sana y requiere un periodo de adaptación que se consigue mediante sesiones de rehabilitación y práctica (Ayton et al., 2020). Se estima que se necesita aproximadamente 600 píxeles para permitir un rendimiento visual aceptable para actividades como la lectura o la navegación (Yue et al., 2016). Además de ofrecer una baja AV al paciente, el campo visual (CV) también es muy reducido. El CV humano monocular subtende un ángulo horizontal casi de 180 ° y uno vertical de unos 150°, pero este no se puede recrear en la visión biónica ya que para que abarque por completo

el CV la matriz de electrodos debe cubrir toda la retina, y esta condición se ve muy limitada por los procedimientos quirúrgicos y mecánicos (Yue et al.,2016).

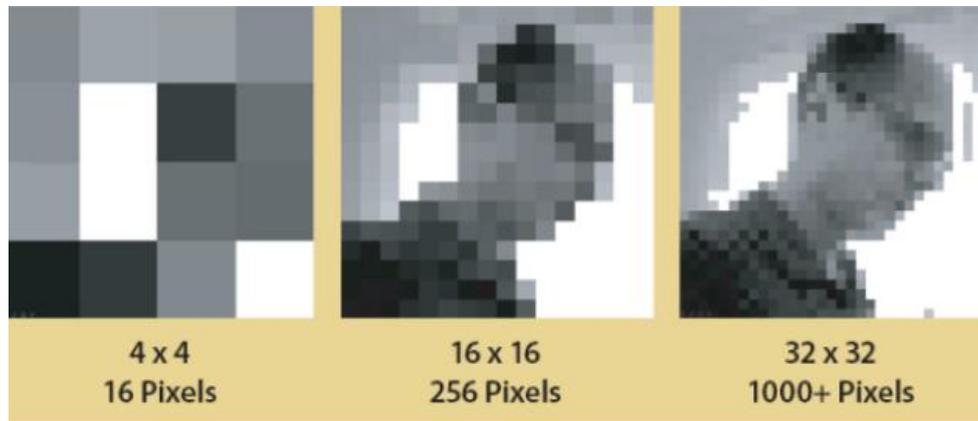


Figura 6: Recreación de la visión artificial obtenida con implantes retinianos de 4x4, 16x16 y 32x32 electrodos en su matriz. Imagen extraída de *blogthinkbig.com*

4.1.3 Implantes epirretinianos

En los implantes epirretinianos, la colocación de la matriz de múltiples electrodos tiene lugar en la superficie anterior de la retina para estimular con precisión la capa de células ganglionares (García et al., 2017; MacLaren, 2017; Özmert y Arslan, 2019; Tandon et al., 2021). Una densidad de electrodos suficientemente alta desencadenaría la activación directa y selectiva de células para generar una amplia gama de impulsos neuronales de alta precisión espaciotemporal y reproductibilidad que podrían imitar los patrones típicos que producen visión natural (Lin et al., 2015; Yue et al., 2016; Mills et al., 2017).

Aunque existan más modelos de implantes epirretinianos, el sistema Argus II es el único que se estudiará en esta revisión, ya que es el único con marcado comercial de la Unión Europea CE disponible clínicamente (Yue et al., 2016). El dispositivo RIS II también recibió el marcado europeo, pero desde 2018 ya no se encuentra en el mercado (Ayton et al., 2020).

La prótesis EpiRet 3 se encontraba aún en fase experimental en 2020 (Ayton et al., 2020).

4.1.3.1 Argus II

Argus I se diseñó como un modelo de dispositivo de visión artificial meramente experimental que derivó del fundamento teórico del implante coclear. Estudios sobre este tipo de prótesis demostraron la seguridad de la estimulación a largo plazo, motivando así el desarrollo de un dispositivo más avanzado. La empresa estadounidense Second Sight Medical Products diseñó una segunda generación conocida como Argus II, el primer implante retiniano que recibe su aprobación de uso comercial por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (FDA) en 2013 y mercado comercial de la Unión Europea (CE) en 2011 (Yue et al., 2016) y se ha implantado en más de 350 pacientes en todo el mundo (Ayton et al., 2020).

Descripción del implante:

Se trata de unas gafas con una microcámara de vídeo integrada en el puente de la montura y una bobina de conexión externa que está unida a la patilla de la misma. La cámara recoge imágenes a medida que el paciente mueva la cabeza y las envía a una unidad de procesamiento de vídeo (VPU) a través de un cable. La VPU es un “ordenador portátil” que el paciente puede colocarse en el cinturón o bolsillo. Ésta reduce la resolución de las imágenes y las convierte en señal eléctrica para producir estímulos digitales en tiempo real de manera que se generan una serie de comandos de estimulación que se envían a la bobina del transmisor externo a través del mismo cable y que posteriormente se transmiten de forma inalámbrica mediante radiofrecuencia a la bobina receptora y transmisora que se situará junto con la carcasa electrónica implantada en la esclerótica (Humayun et al., 2012; Yue et al., 2016).

El implante contiene una matriz de 60 electrodos de platino (6x10) con un diámetro de 200 μm cada uno, separados entre sí por 575 μm , capaz de proporcionar al paciente un campo visual de hasta 20° y una AV de 20/1262 aproximadamente. Se fija a la superficie de la retina mediante tachuelas retinianas y va conectada a una carcasa electrónica mediante un cable de polímero metalizado que llega hasta la esclera atravesando la parte posterior del cuerpo ciliar (pars plana). Una vez recibida la información por la bobina receptora episcleral, ésta envía las señales al conjunto de electrodos mediante un cable que conecta las dos estructuras, transmitiendo de esta forma la estimulación

eléctrica a las neuronas (Humayun et al., 2012; Yue et al., 2016; Ghodasra et al., 2016; Bloch y Cruz, 2019).

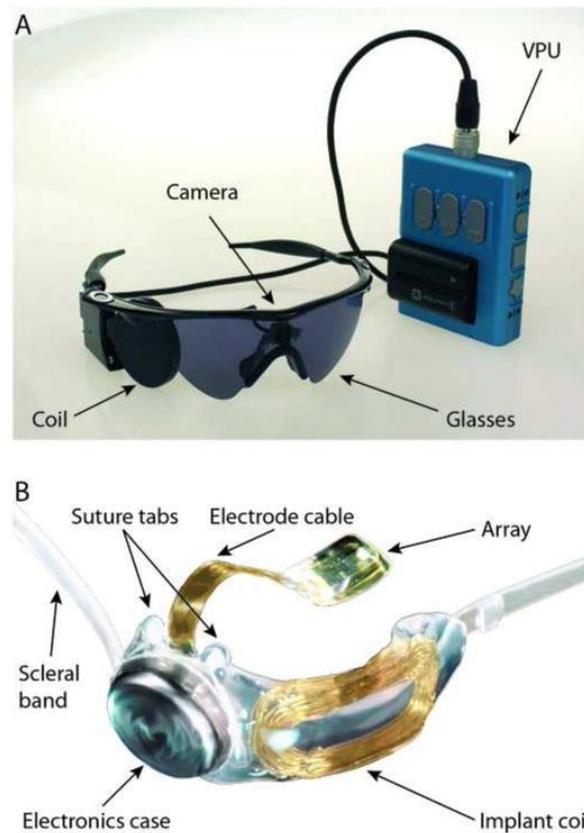


Figura 7: a) Componentes externos de Argus II: Gafas con videocámara integrada y bobina de conexión externa, Unidad de procesamiento de vídeo (VPU). (b) Componentes implantables de Argus II: Banda escleral. Bobina receptora/transmisora episcleral. Matriz de electrodos. Caja electrónica (Humayun et al., 2012).

Procedimiento quirúrgico:

El primer procedimiento que se realiza es la retirada del vítreo y de la cara hialoidea posterior mediante vitrectomía de la pars plana. Por lo general suele estar indicada la extracción de la lente natural del cristalino. Seguidamente se realiza una peritomía conjuntival en la que se aíslan los músculos rectos para permitir la posterior fijación de una banda envolvente que contiene la bobina interna y el circuito eléctrico incorporado. La matriz de 60 microelectrodos y el cable de conexión son insertados, mediante una esclerotomía, al ras de la superficie epirretiniana y se fijan a la retina-coroides-esclerótica con una tachuela de titanio con resorte hecha a medida (Humayun et al.,

2012; Ghodasra et al., 2016; Bloch y Cruz, 2019). La carcasa de la bobina y la caja electrónica se colocan cuidadosamente en el cuadrante superotemporal y se cubren por un aloinjerto escleral que luego se vuelve a cubrir con la conjuntiva y la cápsula de Tenon (capa fibrosa que cubre la esclerótica) haciendo estos componentes invisibles para el observador casual (Humayun et al., 2012; Bloch y Cruz, 2019). El tiempo medio estimado de la cirugía es de unas 4 horas aproximadamente (Humayun et al., 2012).

4.1.4 Implantes subretinianos

A diferencia del abordaje epirretiniano, en los dispositivos con enfoque subretiniano la matriz de electrodos se coloca entre el EPR y la capa fotorreceptora de la retina (Lin et al., 2015).

Este tipo de implante, además de electrodos, también contiene componentes sensibles a la luz (fotodiodos) que funcionan de manera muy semejante a una matriz fotorreceptora, con señales que se transmiten directamente a las células horizontales, amacrinas y bipolares residuales. Por lo tanto, el fotodiodo tiene una función similar al segmento externo de los fotorreceptores, y los electrones son los encargados de proporcionar la sinapsis de este tipo de células para su posterior transmisión de las señales eléctricas a la retina interna (Lin et al., 2015; García et al., 2017; MacLaren, 2017; Özmert y Arslan, 2019).

Se revisará el sistema Alpha IMS, ya que es la única prótesis subretiniana con disponibilidad clínica en la actualidad (MacLaren, 2017). Los demás implantes subretinianos (ASR, Prótesis fotovoltaica y Prótesis Boston) todavía siguen en desarrollo.

4.1.4.1 Alpha-IMS

Alpha IMS es una prótesis intraocular con abordaje subretiniano desarrollada por la empresa alemana Retina Implant AG, con marcado europeo CE desde el año 2013 (MacLaren, 2017).

Descripción del implante:

Está compuesto por un chip de óxido de iridio de 1500 píxeles. Cada píxel tiene un diámetro de 70x70 micras y el conjunto está montado en una matriz de 3x3 mm. Comprende una parte sensible a la luz (fotodiodos) y un electrodo para la estimulación de la retina supradyacente (MaLaren, 2017). Todos los fotodiodos capturan una sola imagen al mismo tiempo varias veces por segundo (Zrenner et al., 2011; Stingl et al., 2015). Se crea percepción parpadeante que puede constar de hasta 9 niveles de grises (Stingl et al., 2015).

La AV máxima lograda es de 20/546 y ofrece un campo visual de 12° aproximadamente (Bareket et al., 2017). Estos valores pueden variar ya que en gran medida dependen del contacto perfecto de todos los electrodos con las células supervivientes y la posibilidad de movimientos oculares naturales. Esta es la razón por la que el chip debe colocarse lo más cerca posible de la fóvea, ya que esta zona contiene mayor densidad de células bipolares y mayor resolución en la corteza visual, además de que en esa región macular las aberraciones ópticas como el coma disminuyen considerablemente, dando lugar a una imagen más nítida (Zrenner et al., 2011; Stingl et al., 2015; Yue et al., 2016; Bareket et al., 2017; MaLaren, 2017).

En ausencia de fotorreceptores, para poder activar eléctricamente las células bipolares se necesita alguna forma alternativa de amplificación de potencia. Esto se logra a través de un componente manual que contiene una batería portátil recargable que ofrece al paciente la posibilidad de ajustar el brillo y contraste de las imágenes percibidas. La energía es transmitida desde la fuente de alimentación externa mediante inducción por vía magnética a una bobina receptora insertada de manera subdérmica detrás de la oreja. Desde este receptor parte un cable hacia el globo ocular que desemboca en una delgada lámina donde se encuentra el chip junto con un electrodo de nitruro de potasio que recoge la corriente eléctrica (Stingl et al., 2015; MaLaren, 2017; Bareket et al., 2017). Al no depender de una cámara externa, este dispositivo permite al paciente una visión mediada y favorecida por movimientos naturales oculares que pueden ayudar significativamente a moderar el desvanecimiento del fosfeno y mantener la estabilidad perceptiva (Stingl et al., 2015; Yue et al., 2016; Stingl et al., 2015; MaLaren, 2017).

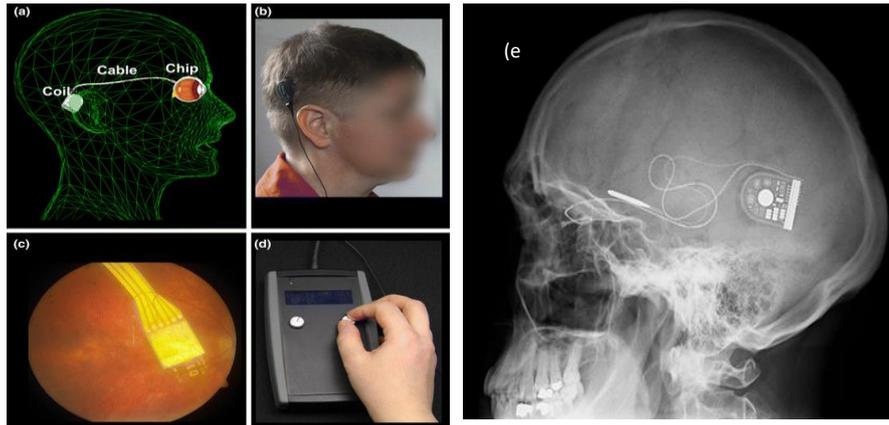


Figura 8: (a) Dibujo ilustrativo de la colocación de la bobina receptora y del cable de alimentación. (b) Ubicación en el hueso temporal de la bobina transmisora. (c) Chip electrónico de Alpha IMS en una fotografía del fondo de ojo (d) Unidad portátil de Alpha IMS. (e) Imagen de rayos X ilustrativa de la colocación de la bobina receptora y del cable de alimentación. Imagen extraída de Scientific Diagram.

Procedimiento quirúrgico:

La implantación comienza con la colocación de la fuente de alimentación detrás de la oreja, debajo del periostio en un hueco óseo poco profundo. Se realiza una incisión en la piel que recubre el arco cigomático y se pasa el dispositivo posteriormente por debajo del periostio del músculo temporal para llevarlo a la órbita junto con un cable de silicona. El electrodo se deja debajo del hueso temporal y luego se perfora el hueso cigomático para insertar el cable. Se realiza una trampilla escleral y se expone una tira de coroides en la base posterior de la misma. Después de separar la retina del interior, la tira coroidea se cauteriza y se abre para permitir que el chip sea empujado a través de la coroides al espacio subretiniano hasta su posición óptima. Se localizará lo más cerca posible de la fovea, pero sin tocar la cabeza del nervio óptico. A continuación, se fija el implante a la esclera mediante una malla de silicona con dos puntos para evitar el movimiento del chip dentro del ojo. Finalmente se cierra la trampilla escleral (Maclaren, 2017).

4.1.5 Implantes supracoroideos

La matriz de electrodos de las prótesis supracoroideas se implanta entre la capa coroidea y la esclerótica, ubicado relativamente más lejos del tejido dañado que las prótesis subretinianas o epirretinianas (Fujikado et al., 2011; Bareket et al., 2017).

Actualmente no hay ningún dispositivo de estimulación supracoroidea aprobado por la FDA ni con certificado Europeo (Bareket et al., 2017) por lo que esta revisión describiremos el método de estimulación supracoroidea-transescleral (STS) a modo de ejemplo.

4.1.5.1 Sistema de estimulación supracoroidea-transescleral (STS)

En 1956, Tassicker aprobó la idea del abordaje supracoroideo-transescleral para las prótesis restauradoras de la visión. Este sistema de estimulación retiniano coloca sus electrodos en un bolsillo dentro de la esclerótica (Bareket et al., 2017).

Descripción del dispositivo:

El implante consiste en una bobina secundaria que recibe señales de una bobina externa y un decodificador que envía los impulsos eléctricos a los electrodos individuales secuencialmente.

La matriz consta de 49 electrodos activos fabricados con platino, cada uno con un diámetro de 500 μm y separados de centro a centro por 700 μm . La matriz está compuesta por 49 electrodos de 0,50 mm de diámetro separados centro a centro por 0,7 mm. También dispone de un electrodo de retorno de platino con un diámetro de 500 μm y 6 mm de longitud. El dispositivo electrónico y los electrodos presentan una cubierta de silicona que los protege y que evita su desconexión durante los movimientos oculares (Fujikado et al., 2011).

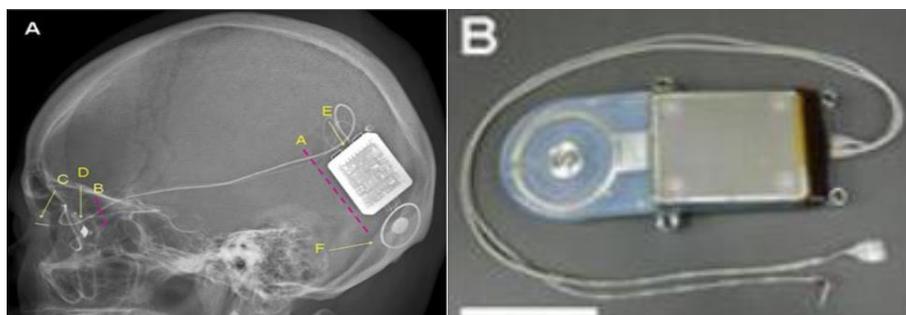


Figura 9: (A) Imagen de rayos X ilustrativa de a) la posición de la incisión donde se realiza la inserción y anclaje del dispositivo, b) Incisión de la piel para fijar el cable al hueso lateral de la pared orbitaria, c) localización del electrodo de estimulación y de retorno, d) electrodo de estimulación y de retorno, e) matriz de electrodos y f) posición de la bobina secundaria. (B) Componentes del implante de retina. Imágenes recolectadas de Fujikado et al., 2011.

Procedimiento quirúrgico:

El procedimiento quirúrgico se asemeja mucho al del dispositivo Alpha IMS, pero insertando la matriz de electrodos en una localización supracoridea en vez de subretiniana, por lo que no haría falta realizar una vitrectomía (Bareket et al., 2017). En primer lugar, se realiza una incisión en la piel detrás del hueso temporal para insertar los dispositivos electrónicos. En el hueso cigomático se realiza una segunda incisión para fijar el cable. La matriz de electrodos y el electrodo de retorno se protegen con una cubierta de silicona y se pasan por debajo del músculo temporal desde la primera incisión, pasando por la segunda, hasta atravesar por una perforación que se realiza en el hueso lateral de la pared orbitaria.

El cable se fija con una placa de titanio por debajo de la segunda incisión. La matriz de electrodos y el cable dan la vuelta al globo ocular pasando por debajo de los músculos rectos.

Se realiza una trampilla escleral, se coloca la matriz de electrodos en la misma y se fija con suturas mientras que el electrodo de retorno se inserta en la cavidad vítrea o subcutáneamente detrás de la oreja. Se sutura la incisión conjuntival y se fija el dispositivo electrónico al hueso temporal (Fujikado et al., 2011; Bareket et al., 2017).

4.1.6 Ensayos clínicos

Todos los ensayos (*Tabla 2*) incluyeron a sujetos con enfermedad degenerativa de la retina externa (DMAE, Retinosis pigmentaria, coroidemia, amaurosis congénita de Leber...) en fases muy avanzadas y terminales, con capacidades visuales nulas o con apenas percepción de luz. Se excluyeron pacientes con cualquier incapacidad para implantar el dispositivo físicamente, patología ocular complicada y con falta de actitud comprometedoras con las expectativas y duración del estudio. Se determinó el número de células retinianas residuales mediante su estimulación en pruebas electrofisiológicas. Se contabilizaban dependiendo de si generaban fosfenos o no (Fujikado et al., 2011; Humayun et al., 2012; Stingl et al., 2015; Arevalo et al., 2021).

El objetivo principal de los estudios incluidos en la *Tabla 2* fue valorar el impacto visual, la seguridad y la estabilidad de los implantes (Fujikado et al., 2011; Humayun et al., 2012; Stingl et al., 2015; Arevalo et al.,2021).

Tabla 2: Resumen de resultados generales de ensayos clínicos con implantes retinianos.

	N° PARTICIPANTES	AV PREVIA	COMPLICACIONES	RESULTADOS VISUALES	OBSERVACIONES	REFERENCIAS
Argus II	30	NPL, PLD y PL	-Sin complicaciones graves durante la cirugía. -Postoperatorias: Erosión conjuntival, Hipotonía	-Rendimiento en tareas de orientación y movilidad, localización de objetos de alto contraste y MM. Experiencias útiles de la vida diaria.	-10 años de seguimiento. -29 conservaron el dispositivo durante el periodo de seguimiento -1 explantación por erosiones conjuntivales recurrentes. -La mayoría de eventos adversos sucedieron después de un año	(Humayun et al., 2012)
Argus II	10	PLD y PL	-Durante la cirugía: No comunes no graves: Erosión conjuntival, Hipotonía, endoftalmítis, mala posición de la matriz, elevación de la PIO.	8 mejoran AV (PL+, CD, MM, LC, DOM y reconocer formas simples). Experiencias útiles de la vida diaria. 2 estables (PLD y PL)	- 4 años de seguimiento. -10 conservaron el dispositivo durante el periodo de seguimiento -Todas las complicaciones fueron resueltas con éxito.	(Arevalo et al.,2021)
Alpha IMS	29	NPL (9) y PLD (20)	-Subida transitoria de Presión Intraocular (PIO). -Desprendimiento de retina tras la explantación del dispositivo.	21 mejoran actividades de la vida diaria y movilidad, áreas de reconocimiento y percepción de objetos.	-6 años de seguimiento. -Todas las complicaciones se resolvieron con éxito.	(Stingl et al., 2015)
STS	2	BPL en ambos	-Sin efectos adversos graves durante la cirugía.	-Ambos mejoran reconocimiento y localización de objetos.	-Periodo de prueba de 4 semanas.	(Fujikado et al., 2011)

Niveles de AV: NPL: No percibe luz, PLD: Percepción de luz desnuda, PL: percepción de luz,LP+: Percibe y proyecta luz, CD: Cuenta dedos, MM: Movimiento de mano, LC: Localización cuadrada, DOM: dirección del movimiento.

Con posterioridad a la implantación de cada implante se realizaban seguimientos que incluían una valoración precisa de la función visual mediante el método de medición de la agudeza de rejilla y la C de Landot, una evaluación anatómica exhaustiva mediante retinografías u OCT, además de sesiones de rehabilitación (Fujikado et al., 2011; Humayun et al., 2012; Stingl et al., 2015; Arevalo et al.,2021).

En todos los ensayos clínicos realizados en los que el paciente mejora su condición visual se comprueba que es mejor con el dispositivo encendido que apagado (Humayun et al., 2012; Stingl et al., 2015; Arevalo et al., 2021).

Es común en todos los estudios que tras la implantación de las prótesis retinianas la mayoría de los sujetos sean capaces de percibir el movimiento y reconocer o localizar objetos o caras, evitar obstáculos e incluso leer caracteres impresos.

4.1.7 Comparativa entre implantes

Todos los tipos de implantes mencionados anteriormente han sido diseñados para restaurar parcialmente la visión en personas que han sufrido una pérdida progresiva de las capas más externas de la retina y que se encuentran en etapas muy avanzadas de la enfermedad. A continuación, se compararán los aspectos más generales de los implantes retinianos descritos con anterioridad:

-La visión con Argus II, Alpha IMS y la prótesis supracoroideas difiere de la visión natural de un ojo sano en varios aspectos, la reducida resolución espacial y campo visual que ofrecen al paciente, además de no poder capturar imágenes en color (Ayton et al., 2020).

- El dispositivo Argus II estimulará directamente células (ganglionares) que normalmente no son estimuladas (Humayun et al., 2012; Yue et al., 2016), mientras que Alpha IMS apunta directamente a las células afectadas (fotorreceptores) (MacLaren, 2017) y el sistema de prótesis STS contiene una ubicación de los electrodos muy alejada del tejido dañado, lo que se podría significar una deficiente conexión con la neurorretina que se traduciría en una baja resolución espacial de las imágenes; no obstante, se disminuirían los efectos adversos en el tejido retiniano por su lejanía (Fujikado et al., 2011; Bareket et al., 2017).

-Alpha IMS necesitaría una córnea y cristalino transparente para que llegue la mayor cantidad de señales luminosas hasta el dispositivo y el conjunto de fotodiodos reciba el máximo estímulo luminoso (MacLaren, 2017); esto, sin embargo, no es estrictamente necesario con Argus II y STS (Fujikado et al., 2011; Humayun et al., 2012).

-Alpha IMS puede ofrecer, teóricamente, una mayor calidad de visión al paciente, ya que contiene una matriz de 1500 electrodos para estimular las células retinianas (Stingl et al., 2015; MacLaren, 2017) frente a los 60 que tiene Argus II (Humayun et al., 2012; Yue et al., 2016) y los 49 del dispositivo supracoroideo (Fujikado et al., 2011).

-Con el implante Argus II se utilizan gafas montadas en la cabeza, por lo que los movimientos oculares no se correlacionan con las imágenes percibidas visualmente (Humayun et al., 2012; Yue et al., 2016). En cambio, esto si ocurriría cuando el sujeto llevara implantado el dispositivo subretiniano (Stingl et al., 2015; MacLaren, 2017) o el supracoroideo-transescleral (Fujikado et al., 2011), por lo que se asemejarían más al sistema de visión natural.

-La cirugía necesaria para la implantación de Alpha IMS y de la de prótesis STS precisa de cirujanos otorrinolaringólogos o neurocirujanos para la implantación de la bobina receptora detrás de la oreja por su semejanza con el proceso quirúrgico de los implantes cocleares, además de especialistas vitreoretiniales (Stingl et al., 2015; MacLaren, 2017; Fujikado et al., 2011).

4.2 Rehabilitación en pacientes con visión artificial

La rehabilitación visual cobra bastante relevancia tanto en el proceso previo al implante como en el postoperatorio y la recuperación, ya que ambos son complementarios. Los especialistas en este ámbito están de acuerdo en que las experiencias previas y postoperatorias con la rehabilitación en pacientes de baja visión y ceguera son un punto a favor para el triunfo de estos implantes.

Gran parte del éxito de este proceso radica en aspectos tan importantes como son el conocimiento de unas expectativas reales, en el apoyo y ánimo de los más cercanos, en las capacidades funcionales del paciente, su familiaridad con la tecnología, las habilidades adquiridas para manejarse con ceguera y las destrezas comunicativas y cognitivas (Ghodasra et al., 2016; Mills et al., 2017).

El período de rehabilitación tiene como objetivo principal aumentar la calidad de vida e independencia de los pacientes. Se individualizan todas las sesiones dependiendo de las

capacidades, necesidades y circunstancias de cada persona. Por una parte se les enseñan los aspectos básicos de la prótesis que llevan, como controlar y manipular sus controles, así como las habilidades visuales básicas, y por otra se procura dar la máxima utilidad a las capacidades visuales residuales de los pacientes, refinando las habilidades ya existentes para manejar la ceguera de los pacientes, como el entrenamiento de los movimientos de ojos, cabeza y cámara, ejercitando la memoria visual mediante ejercicios repetitivos para el reconocimiento de objetos (Ghodastra et al., 2016; Stingl et al., 2015).

Se recomienda el uso de bastones o perros guía como un complemento para los pacientes con implantes retinianos, ya que de esta forma podrán perfeccionar sus habilidades y destrezas para beneficiarse de una mayor autonomía y en medida de lo posible poder realizar sus tareas cotidianas (Ghodastra et al., 2016; Stingl et al., 2015).

5. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En la mayoría de las degeneraciones de retina, la pérdida de la visión es irreversible e intratable, lo que genera en el paciente una frustración continua.

Los implantes de retina son un método de restauración parcial de la visión en personas con una capacidad visual nula o casi nula debido al deterioro progresivo de sus células fotorreceptoras o del EPR. Aunque la visión que pueden llegar a aportar estos dispositivos es muy rudimentaria, a veces puede resultar suficiente para algunos pacientes, ya que pasan de no ver nada y ser totalmente dependientes a reconocer objetos, localizarlos e incluso esquivarlos.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos con prótesis confirman que la mayoría de los pacientes que se han beneficiado del proceso, además de ganar capacidad visual, han ganado también calidad de vida y autonomía. Es cierto que el número de sujetos incluidos en estos ensayos era muy reducido y podría no ser suficiente para llegar a unas conclusiones firmes; no obstante, hay que tener en cuenta la incertidumbre y el tiempo que conlleva participar en ellos, siendo objeto de estudio de un procedimiento tan novedoso.

Argus II y Alpha IMS son las únicas prótesis retinianas que están clínicamente disponibles en la actualidad, ambas con características y sistemas de estimulación diferentes. Con ambas prótesis se han obtenido unos resultados visuales bastante similares, aunque presentan aún numerosos desafíos fisiológicos y técnicos. Es necesario seguir investigando para conseguir dispositivos de nueva generación que mejoren las prestaciones de los ya comentados.

Para que las percepciones visuales protésicas se asemejen más a la visión natural se deben mejorar aspectos como la codificación de señales, la resolución de las imágenes, el tamaño del campo visual y el software, por ejemplo. Para mejorar estos aspectos y aumentar la eficacia de estos dispositivos será necesaria una mejor comprensión del procesamiento visual que tiene lugar en la retina. El objetivo ideal es conseguir la mejor experiencia visual posible al mínimo coste, de forma que se pueda beneficiar al mayor número de personas. No se puede olvidar que el paciente debería tener en todo momento un conocimiento real de la enfermedad que padece y de lo que se puede lograr con estos sistemas.

6. BIBLIOGRAFÍA.

Arevalo JF, Al Rashaed S, Alhamad TA, Al Kahtani E, Al-Dhibi HA, Mura M, et al. Argus II retinal prosthesis for retinitis pigmentosa in the Middle East: The 2015 Pan-American Association of Ophthalmology Gradle Lecture. *Int J Retin Vitreol* 2021;7:65.

Ayton LN, Barnes N, Dagnelie G, Fujikado T, Goetz G, Hornig R, et al. An update on retinal prostheses. *Clin Neurophysiol* 2020;131:1383.

Bareket L, Barriga-Rivera A, Zapf MP, Lovell NH, Suaning GJ. Progress in artificial vision through suprachoroidal retinal implants. *J Neural Eng* 2017;14:045002.

Bloch E, Cruz L da. The Argus II Retinal Prosthesis System. *Prosthesis* 2019.

Dagnelie G. Retinal Implants: Emergence of a multidisciplinary field. *Curr Opin Neurol* 2012;25:67.

Den Hollander AI, Black A, Bennett J, Cremers FPM. Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. *J Clin Invest* 2010;120:3042.

Fernández S. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y Calidad de Visión. *Gaceta de Optometría y Óptica Oftálmica* 2017; 525

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, et al. Testing of Semichronically Implanted Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-Transretinal Stimulation in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4726–33.

García Martín E, Gil Arribas LM, Bambó Rubio MP. Retinosis pigmentaria. Avances diagnósticos y terapéuticos. *Rev Inf e Investig Oftalmológica Lab Thea* 2015.

García Pérez L, Ramos García V, Rodríguez de la Rúa E, Toledo Chávarri A, Herrera Ramos E, Serrano Aguilar P. Argus II. Sistema de prótesis de retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

García-Ayuso D, Di Pierdomenico J, Vidal-Sanz M, Villegas-Pérez MP. Retinal Ganglion Cell Death as a Late Remodeling Effect of Photoreceptor Degeneration. *Int J Mol Sci* 2019;20.

García-Porrero JA. Anatomía humana. 2a ed. Buenos Aires [etc: Editorial Médica Panamericana; 2020.

Ghadasra DH, Chen A, Arevalo JF, Birch DG, Branham K, Coley B, et al. Worldwide Argus II implantation: recommendations to optimize patient outcomes. *BMC Ophthalmol* 2016;16.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

Humayun MS, Dorn JD, Da Cruz L, Dagnelie G, Sahel JA, Stanga PE, et al. Interim Results from the International Trial of Second Sight's Visual Prosthesis. *Ophthalmology* 2012;119:779

Jones MK, Lu B, Girman S, Wang S. Cell-based therapeutic strategies for replacement and preservation in retinal degenerative diseases. *Prog Retin Eye Res* 2017;58:1–27.

Khanna VK, Retinal Protheses. En: Springer C, Editor. *Implantable Medical Electronic*. Suiza. 2016. 393-408.

Kolb H, Fernandez E, Nelson R. *Phototransduction and Photoreceptor Synaptic Pathways*. University of Utah Health Sciences Center; 1995.

Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers AC, Holz FG, et al. Retinal Diseases in Europe Prevalence, incidence and healthcare needs Brief report prepared by 2017.

Lin TC, Chang HM, Hsu CC, Hung KH, Chen YT, Chen SY, et al. Retinal prostheses in degenerative retinal diseases. *J Chin Med Assoc* 2015;78:501–5.

Lledó Riquelme E, Campos Mollo E, Cuenca N. La transducción visual. *Ann d'Oftalmologia* 2010;18:130–6.

López MR, López MR, Miniet EP, Miranda MR, Castillo ILL, Silva JRH. Factores predictivos para resultados funcionales en la cirugía del agujero macular idiopático. Rev Cuba Oftalmol 2013;26.

MacLaren RE. Electronic retinal implant surgery. Eye 2017;31:191.

Mills JO, Jalil A, Stanga PE. Electronic retinal implants and artificial vision: journey and present. Eye 2017 3110 2017;31:1383–98.

Özmert E, Arslan U. Retinal Prostheses and Artificial Vision. Turkish J Ophthalmol 2019;49:213.

Ruiz de Adena R. Guía Fisterra: Elsevier España S.L.U.; Actualizado 26 junio de 2018 [consultado 1 mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/degeneracion-macular-asociada-edad/>

Serrano AP, Jiny D, Camas Benítez T, Rocío D, Carmen D, Fonseca S. Fototransducción visual Artemisa medigraphic en línea. Rev Mex Oftalmol 340 Prado-Serrano y Col Rev Mex Oftalmol; Noviembre-Diciembre 2006;80:340–6.

Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Bsck D, Chee CK, Cottrill CL, Gekeler F, et al. Subretinal Visual Implant Alpha IMS – Clinical trial interim report. Vision Res 2015;111:149–60.

Stingl K, Zrenner E. Electronic approaches to reconstitute vision in patients with neurodegenerative diseases of the retina. Ophthalmic Res 2013;50:215–20.

Tandon P, Bhaskhar N, Shah N, Madugula S, Grosberg L, Fan VH, et al. Automatic Identification of Axon Bundle Activation for Epiretinal Prosthesis. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2021;29:2496.

Torrades S, Pérez-Sust P. Sistema visual. La percepción del mundo que nos rodea. Offarm 2008;27:98–102.

Urtubia Vicario C. Neurobiología de la visión /. Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya, 2004; 2017

Yue L, Weiland JD, Roska B, Humayun MS. Retinal stimulation strategies to restore vision: Fundamentals and systems. Prog Retin Eye Res 2016;53:21–47.

Zaghloul K.A and Boahen K. Circuit Designs That Model the Properties of the Outer and Inner Retina. *New Hope in Sight*, edited by Joyce Tombrantink, PhD, Colin J. Barnstable, DPhil, and Joseph F. Rizzo, MD *Visual Prosthesis and Ophthalmic Devices*. 2007. p135-158.

Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, Besch D, Bruckmann A, Gabel VP, et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc R Soc B Biol Sci* 2011;278:1489.

